111

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906 — THÈSE — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 27 décembre 1906, à 1 heure

Par HENRI LEMAIRE

Né à Ecueillé (Indre), le 12 décembre 1878.
Ancien interne en médecine des hôpitaux de Paris et de l'hôpital des Enfants-Malades.
Ancien moniteur de Tubage et de Trachéotomie à la Faculté de médecine.

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES SUR

LES ACCIDENTS SÉRO-TOXIQUES

Travail du Laboratoire de M. MARFAN

Président : M. DEBOVE, *professeur.*
Juges : MM. RAYMOND, *professeur,*
JEANSELME, CARNOT, } *agrégés.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
1906

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen ..... M. DEBOVE.

Professeurs ..... MM.

Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL. / BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. / DIEULAFOY. / DEBOVE. / LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. / TERRIER. / BERGER. / RECLUS.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. / BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRÉ	LEGRY.	PROUST.
BEZANÇON.	DUVAL.	LEGUEU.	RENON.
BRANCA.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL. *Chef des travaux anatomiques*
BROCA (André).	GOUGET.	MAILLARD.	TEISSIER.
CARNOT.	GUIART.	MARION.	THIROLOIX.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CUNEO.	LABBÉ.	MÉRY.	WALLICH.
DEMELIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres leurs auteur s et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. Le Professeur DEBOVE

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage d'amour filial.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

A LA MÉMOIRE DE M. Le Professeur TILLAUX
A M. Le Docteur GAILLARD
A M. Le Docteur SIREDEY

A MES MAITRES D'INTERNAT

A M. Le Docteur BOURNEVILLE
A M. Le Docteur SIREDEY
A M. Le Docteur HIRTZ
A M. Le Professeur Agrégé MARFAN

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

A MM. THIÉRY, J.-L. FAURE, Professeurs Agrégés,
LESAGE, SERGENT et LESNÉ, Médecins des Hôpitaux.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. MACAIGNE, ROUX, BORREL, METCHNIKOFF, VICTOR HENRI

Pendant mon internat j'eus des maîtres qui furent pour moi des amis. Je tiens à leur adresser ici mes remerciements, à leur rappeler ces excellentes années où ils m'ont légué un peu de leur savoir, où ils m'ont donné des marques de sympathie. J'ai appris à les estimer. M. le docteur Bourneville dans son service des Enfants de Bicêtre nous montra ce que peut faire la tenacité d'un homme, son dévouement pour une œuvre humanitaire.

De M. le docteur Siredey nous avons été successivement le stagiaire, l'externe et l'interne ; il a guidé nos premiers pas dans les études médicales, nous avons recherché son enseignement ; non content de nous instruire, il nous prodigua sans cesse ses conseils judicieux : nous lui offrons l'hommage d'une respectueuse affection.

A M. le docteur Hirtz nous dirons le plaisir que nous avons éprouvé, le profit que nous avons retiré en écoutant au lit du malade ses causeries de clinicien sagace.

C'est M. le professeur-agrégé Marfan qui nous a donné le sujet de cette thèse. Ce travail est le fruit de sa collaboration constante. Chaque jour le maître nous apportait ses critiques, nous exposait ses idées, nous communiquait son enthousiasme. Il nous a fait aimer les recherches biologiques.

J'adresse à mes amis d'études, à mes camarades d'internat, un cordial souvenir et je prie M. le docteur Simon (de Semur) d'agréer ici l'assurance d'un respectueux attachement.

INTRODUCTION

A notre entrée au pavillon de la diphtérie, notre maître, M.le Dr Marfan,nous proposa d'étudier les effets produits par les injections de sérum antidiphtérique chez l'enfant : les accidents sérothérapiques. Il s'agissait donc d'étudier sur l'homme une maladie expérimentale : *la maladie sérique*. De cette maladie, nous connaissons en effet la cause réelle, nous pouvons manier cette cause presque à volonté, nous pouvons en suivre pas à pas les effets. Ce sont là les avantages de l'expérimentateur. Les accidents sérothérapiques relèvent de l'injection de sérum, les hasards de la clinique permettent de varier l'expérience, de faire agir à des doses différentes la cause de la maladie. Ils permettent aussi de répéter cette expérience sur un même sujet. Une observation attentive montre enfin quels sont les effets produits.

L'étude de ce fait presque unique d'une maladie expérimentale donnée dans un but thérapeutique nous a séduit. La vaccine seule pouvait être mise en parallèle avec la sérothérapie antidiphtérique.

Cette idée d'étudier les accidents sérothérapiques n'est pas neuve. Déjà, en 1874, Dallera (1) signale dans des essais de transfusion de sang étranger chez l'homme l'apparition d'exanthèmes. Neudorfer (2) et Landois (3), vers la même époque, font des constatations analogues, également lors de transfusions sanguines (1875).

Dès que les méthodes sérothérapiques apparurent, les accidents sériques furent plus fréquents. Quand Ch. Richet et Héricourt (4) essayèrent d'injecter à un animal du sérum d'un autre animal immunisé con-

(1) Dallera, Considerazioni e casi clinici ditrasfusione del sangue. *Il Morgagni*, 1874, VII.

(2) Neudorfer, Beiträge zur Bluttransfusion. *Zeitschrift f. Chirurgie*, Bd. VI.

(3) Landois, *Die Transfusion des Blutes*, Leipzig, 1875.

(4) Ch. Richet et Héricourt, Sur un microbe pyogène et septique (Le staphylococcus pyosepticus) et sur la vaccination contre ses effets. *C. R. Acad. des sciences*, 29 octobre 1888.— De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère, *Ibid.*, 5 novembre 1888.

tre un staphylocoque spécial (1888), ils observent des accidents. Ils en constatent également après les injections de sérum de chien. Avec l'avènement de la sérothérapie antidiphtérique, les observations d'accidents dus au sérum se multiplient. Roux (1) au Congrès de Buda-Pest, publiant ses premiers résultats sérothérapiques, esquissait une description et une classification des accidents sériques. En France et à l'étranger, les médecins qui dirigent les pavillons de diphtérie apportent leur contribution à cette étude. Rapidement, ils s'occupent de rechercher la cause de ces accidents.

Tout d'abord, l'idée que l'antitoxine contenue dans le sérum était la cause de tous les méfaits prédomine ; mais les travaux de Heubner (2) et Bokay (3) tendent à prouver que les corps immunisants ne jouent aucun rôle dans les accidents sérothérapiques. MM. Sevestre (4) et Poix (5), Bertin (de Nantes) (6) (1895) injectent à des malades du sérum de cheval frais, aseptique et non immunisé. Ils obtiennent des accidents absolument semblables à ceux rencontrés après les injections de sérum antidiphtérique. M. Sevestre, dans une communication à la Société médicale des hôpitaux, émet l'idée que les méfaits du sérum ne résultent pas de l'action de l'antitoxine, mais plutôt de l'influence du sérum lui-même. Johannensen (7) confirme par l'expérimentation cette hypothèse. MM. Béclère, Chambon et Ménard (8) dans des essais de sérothérapie de la variole obtiennent des accidents séri-

(1) Roux, Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique. *Congres de Buda-Pest*, 2-8 septembre 1894.

(2) Heubner, Praktische Winke zur Behandlung der Diphterie mit Heilserum. *Deut. med. Wochensch.*, 1894, n° 39, p. 701, — *Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit dem Behringschem Heilserum*, Leipzig, 1895.

(3) Bokay, Meine Erfolge mit Behringsdiphterieheilserum. *Deut. med. Woch.*, 1895, p. 233.

(4) Sevestre, Note sur quelques injections de sérum de cheval non immunisé, *Soc. méd. hôpit. de Paris*, 29 mars 1895.

(5) Poix (Gaston), *Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphtérique*, Paris, 1896.

(6) Bertin, Traitement de la diphtérie par le sérum de cheval non immunisé. *Gaz. méd. Nantes*, 1895, n° 4.

(7) Johannensen, Uber Injektionen mit antidiphterischem Serum und reinem Pferdserum. *Deut. med. Woch.*, 1895, n° 51.

(8) Béclère, Chambon, Ménard, Etude expérimentale des accidents post-sérothérapiques. *Ann. Institut Pasteur*, octobre 1896.

ques sur l'animal. A cette occasion ils se sont proposés de faire une étude expérimentale des accidents post-sérothérapiques. Ils concluent que ces accidents ne sont pas dus aux toxines introduites dans l'organisme des animaux producteurs de sérum, non plus qu'aux antitoxines qui en dérivent. Ils ont pour seule cause le sérum qui sert de véhicule à celles-ci.

Parmi les accidents consécutifs à l'injection de sérum les auteurs distinguent bientôt deux variétés. Les uns, accidents généralement précoces, comme l'hyperthermie, l'érythème ortié, ne relèvent que de l'injection du sérum. Les autres accidents, tardifs, érythème morbilliforme et scarlatiniforme, dépendent d'une infection secondaire. MM. Sevestre et Méry, en 1896 (1), apportent à la Société médicale des hôpitaux une série d'observations dans lesquelles il est facile de voir que le streptocoque avait joué un rôle dans la production de certains accidents imputés au sérum. Dans la discussion qui suivit cette communication MM. Netter, Variot et Legendre font quelques réserves sur les conclusions de M. Sevestre.

Cet auteur ne faisait que reprendre une idée émise par Roux au Congrès de Buda-Pest, que l'infection secondaire streptococcique pouvait être le facteur de quelques accidents imputés au sérum. MM. Hutinel et Mussy (2) en 1892 avaient montré que souvent les érythèmes fébriles survenant comme complication d'une maladie aiguë avaient pour cause le streptocoque. Pour vérifier cette idée, des recherches furent entreprises par M.Deguy (3) avec l'aide de MM. Le Gros et Galitsis (4). Dans le sang de sujets présentant un érythème scarlatiniforme, ils trouvent un diplo-streptocoque.

(1) Sevestre, Méry, Des accidents causés par le streptocoque à la suite des injections de sérum de Roux, *Bull. Soc. méd. hôp.*, 31 janvier 1896.

(2) Hutinel, Note sur quelques érythèmes infectieux. *Arch. gén. de médecine*, octobre 1892.

Mussy, *Contribution à l'étude des érythèmes infectieux, en particulier dans la diphtérie*. Thèse Paris, G. Steinheil, 1892.

(3) Deguy et Le Gros, Les agents pathogènes des septicémies métadiphtériques. *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 16 mai 1902.

(4) Galitsis, *Les éruptions qui surviennent au cours de la diphtérie traitée par le sérum*. Thèse Paris, mars 1903.

L'érythème scarlatiniforme au cours de la diphtérie était connu depuis longtemps.

Germain Sée (1) en 1858 avait insisté sur sa fréquence. Sur une remarque de Roger, cet auteur se refusait à admettre que cet érythème fût une scarlatine associée. Notre maître, M. Marfan (2), étudiant avec soin les érythèmes scarlatiniformes survenus chez des diphtériques a acquis cette conviction que l'érythème scarlatiniforme post-sérique n'est la plupart du temps qu'une forme atténuée de la scarlatine : *la scarlatinoïde métadiphtérique.*

Le problème pathogénique des accidents consécutifs aux injections de sérum semble ainsi résolu : certains accidents ne relèvent que de l'injection de sérum. L'antitoxine ne joue aucun rôle. Le sérum seul en est cause. D'autres accidents paraissent imputables à une infection secondaire. En ce qui concerne l'érythème scarlatiniforme, l'infection secondaire n'est souvent qu'une scarlatine modifiée.

A côté de ces recherches cliniques et bactériologiques des études biologiques sont entreprises ; deux auteurs viennois, Hamburger et Moro (3) (1903), ont l'idée d'appliquer une découverte récente à l'étude des accidents sérothérapiques. Tschistovitch (4) avait démontré que l'injection à un animal A du sérum d'un animal B d'espèce différente provoquait dans le sang de l'animal A des modifications déterminées. Le sérum de l'animal A avait acquis la propriété suivante : mis en contact avec le sérum de l'animal B, il donnait un précipité. Il s'était développé dans le sérum de l'animal injecté des anticorps de nature spéciale : des anticorps précipitogènes, des précipitines. Hamburger et Moro examinent le sang de trois sujets soignés à la clinique du professeur Escherich et porteurs d'accidents sériques. Ces malades avaient reçu du sérum antistreptococcique de Moser

(1) Germain Sée, Les éruptions cutanées dans la diphtérie. *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, juin 1858.

(2) Marfan, La scarlatinoïde métadiphtérique. *Presse médicale*, 29 avril 1905.

(3) Hamburger et Moro, Uber die biologischen nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjektion, *Wiener klin. Woch.*, 1905, n° 15.

(4) Tschistovitch, Etudes sur les propriétés du sang des animaux injectés de sang ou de sérum d'une autre espèce animale. *Arch. russes de Pathologie*, 1899. — Etudes sur l'immunisation par le sérum d'anguille. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899.

pour la scarlatine. Ils présentent des précipitines dans leur sang. Les premiers, Hamburger et Moro ont cherché à établir une relation entre les accidents sérothérapiques et l'existence des précipitines dans le sang. Ils émettent même une théorie pathogénique. Les exanthèmes du sérum seraient dus à des embolies capillaires. Cette hypothèse ne fut pas soutenue jusqu'au bout par ces auteurs qui l'abandonnèrent. Après Hamburger, Von Pirquet et B. Schick (1) (1905) reprennent l'étude des relations que l'on suppose exister entre les accidents sériques et les modifications du sang consécutives aux injections de sérum. Ces auteurs s'occupent surtout des effets de la réinjection. Déjà avant eux, M. Arthus (2) avait montré que le sérum de cheval dépourvu de toxicité pour le lapin neuf provoque des accidents locaux et généraux chez les lapins ayant subi une ou plusieurs injections. Il a vu dans ces phénomènes un effet de cette hypersensibilité ou anaphylaxie que M. Ch. Richet (3) a le premier décrite et étudiée avec le poison des actinies. Pirquet et Schick appuyant sur la clinique et l'expérimentation émettent une loi qui pour eux régit les accidents de la réinjection sérique. Nous discuterons leurs idées. En ce qui concerne l'étude des relations entre les manifestations cliniques qui suivent une première injection de sérum et les modifications du sang, leurs conclusions ne sont pas fermes. Huit malades ont été seulement examinés. L'ensemble des recherches de von Pirquet et B. Schick a été publié en un mémoire qui porte un titre significatif ; « *Die Serumkrankheit* ».

A la clinique du professeur G. Mya, à Florence, Francioni (4) entreprend une étude dans le même ordre d'idées. Il adopte la dénomination de maladie du sérum pour les accidents sérothérapiques. Cet auteur recherche la présence de précipitine dans le sang des malades atteints d'exanthème et dans le sang des sujets qui n'en ont pas présenté après l'injection sérique. Il dit avoir trouvé des précipitines chez des malades qui, ayant reçu du sérum, n'ont pas eu d'accident sérique et néanmoins il

(1) Von Pirquet et B. Schick, *Die Serumkrankheit*, Leipzig und Wien, 1905.

(2) Arthus, Injections de sérum de cheval chez le lapin. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 juin 1903, p. 817-821.

(3) Ch. Richet, De l'anaphylaxie à des doses successives de poisons. *Archivio di fisiologia*, janvier 1904, t. I, fasc. 2.

(4) Francioni, La malattia da Siero. *Lo Sperimentale*, 1904, p. 767.

conclut à une relation étroite entre les érythèmes du sérum et les anticorps de la précipitation.

M. Marfan (1) s'était déjà proposé d'étudier la pathogénie de ces mêmes accidents. MM. Rovère et Le Play (2) collaborèrent à ses recherches. M. Marfan s'attacha surtout à vérifier la presence de précipitines dans le sang des malades atteints de manifestations sérothérapiques. Un essai de classification des exanthèmes fut fait. Dans les variétés d'accidents que déjà certains auteurs refusaient de mettre sur le compte du sérum, il ne fut pas trouvé de précipitines. Chez les sujets qui, malgré le traitement sérothérapique, n'ont pas eu d'exanthèmes, M. Marfan ne trouva pas d'anticorps précipitogènes. L'ensemble de ces recherches permit à M. Marfan de soulever à nouveau l'hypothèse que les accidents sériques seraient dus à des phénomènes de précipitation qui se passeraient dans les capillaires.

A l'heure actuelle donc, la cause de la plupart des accidents consécutifs aux injections de sérum antidiphtérique doit être recherchée dans les modifications du sérum sanguin.

Les travaux entrepris jusqu'à ce jour sur les accidents sérothérapiques n'ont pas élucidé tous les points du problème. Les résultats déjà obtenus méritaient eux-mêmes une confirmation.

Avant de commencer nos recherches personnelles nous avons revisé les effets connus de l'injection de sérum antidiphtérique, que nous rappelons ici brièvement :

1° L'injection de sérum confère au sujet traité une immunité passive ;

2° Elle provoque quelquefois des accidents qui sont en général cutanés ou articulaires : urticaire, érythème marginé aberrant, érythèmes partiels (maculeux, papuleux, ponctiformes ou diffus) ; arthralgies ;

3° A ces effets il faut ajouter des modifications du sérum sanguin du sujet injecté, modifications connues depuis peu de temps. Ces phénomènes, d'ordre biologique, consistent dans la présence passagère de sé-

(1) Marfan et Le Play, Recherches sur la pathogénie des accidents sérothérapiques. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 24 mars 1905.

(2) Rovère, Sur la présence des précipitines dans le sang des sujets atteints d'accidents consécutifs à des injections de sérum antidiphtérique. *Arch. gén. de medecine*, 7 février 1903.

rum étranger dans le sang du sujet injecté et dans l'apparition de substances encore mal définies et que l'on nomme les *précipitines*.

4° Enfin nous savons maintenant que la répétition des injections de sérum chez un même individu peut rendre celui-ci plus sensible à de nouvelles injections. Ce phénomène de « l'hypersensibilisation » est connu depuis les travaux du professeur Ch. Richet (1) sous le nom d'« *anaphylaxie* ».

Nous nous sommes proposé d'étudier les relations qui existent entre ces différents effets de l'injection de sérum, particulièrement entre la présence des accidents sériques connus des cliniciens et les phénomènes biologiques.

Voici le plan adopté pour nos recherches, et l'ordre dans lequel nous les exposons :

Nous avons dû d'abord étudier avec soin ce que l'on savait des modifications du sérum sanguin chez un sujet traité par le sérum antidiphtérique. Nous nous sommes attachés à préciser une technique pour déceler dans le sérum la présence des précipitines et celle du sérum étranger. Nous donnons tous les détails de notre technique particulière pour qu'il soit possible de répéter nos expériences et de vérifier nos résultats.

La deuxième partie de notre travail concerne l'étude des relations qui existent entre les accidents sériques et les modifications du sérum sanguin. L'observation clinique des malades du pavillon de la diphtérie et des examens répétés de leur sérum ont formé l'un des éléments de cette étude. Il nous a été nécessaire de compléter ces recherches par l'expérimentation. Sur l'animal nous pouvons pousser plus loin les effets de la sérothérapie, manier des doses de sérum proportionnellement plus fortes que les doses thérapeutiques employées chez l'homme.

La troisième partie concerne les relations existantes entre le degré de l'immunité conférée à un sujet par l'injection de sérum antidiphtérique et les modifications que présente le sang de ce même sujet. L'observation clinique et l'expérimentation ont été ici encore nos deux moyens d'étude.

(1) Ch. Richet et Portier, De l'action anaphylactique de certains venins. *Bull. Soc. Biol.*, 1902. 15 février, 17 mai et *Travaux du laboratoire du physiologie*, V. 1902, p. 506-509.

PREMIÈRE PARTIE

LA RÉACTION DE PRÉCIPITATION. SA TECHNIQUE

Kraus (1), en 1897, trouva qu'en mettant en présence un bouillon de culture filtré de bacilles cholériques et du sérum d'un animal immunisé contre ce même microbe, il se produisait un précipité. Nicolle (2), peu de temps après, constate le même phénomène avec le bactérium coli.

Tchistovitch (3), en 1899, étudiant le mécanisme de l'immunité active contre les toxines se trouva en présence d'un phénomène analogue. Il injectait du sérum d'anguille à des lapins ; au bout de quelque temps e sérum de ces lapins avait acquis une propriété particulière. Sa mise en contact avec du sérum d'anguille provoquait la formation d'un précipité. Ce précipité ne se produisait pas si l'on prenait du sérum de lapin non injecté pour faire la réaction.

Bordet (4) en inoculant du sang défibriné de poule à des lapins vit le sérum de ces animaux acquérir une propriété analogue. Son mélange avec du sérum de poule donnait un précipité.

Ces premiers travaux permirent de penser que ce phénomène de précipitation ou de coagulation, suivant l'expression d'Ehrlich, était un phénomène biologique très général analogue à l'agglutination et très probablement spécifique.

Les auteurs qui par la suite se consacrent à l'étude du phénomène de la précipitation cherchent à déterminer les conditions de sa produc-

(1) Kraus R. Uber spezifische Reaktionen in Keimfreen Filtraten von Cholera. *Wiener klin. Wochen.*, 1897.

(2) Nicolle, Recherches sur la substance agglutinée. *Ann. Inst. Past.*, mars 1898.

(3) Tchistovitch, Sur l'immunité par le sérum d'anguille. *Ann. Inst. Past.*, 1899.

(4) Bordet, Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. *Ann. Inst. Past.*, octobre 1898, avril 1899.

tion. Sans entrer dans le détail de ces très nombreuses recherches, nous pouvons résumer ainsi les idées admises sur la nature du phénomène et son mode de production.

L'injection d'une substance albuminoïde à un animal détermine dans son sérum l'apparition d'une propriété particulière. Sa mise en contact *in vitro* avec la substance albuminoïde qui a servi à l'injection provoque la formation d'un précipité. Ce précipité résulte de l'action sur la solution albuminoïde de substances nouvellement développées dans le sérum que l'on appelle : *anticorps albumineux*, *anticorps de la précipitation*, *substance précipitogène*, *précipitine*.

La substance albuminoïde peut être du sérum. Mais pour que la propriété de précipitation apparaisse dans le sérum de l'animal injecté, il est nécessaire que le sérum inoculé appartienne à un animal d'espèce différente. Il faut que la solution albuminoïde soit étrangère à l'organisme qui doit la recevoir. Il faut que le sérum soit *étranger*, *hétérogène* ou *hétérologue*.

Cette condition est nécessaire, mais non toujours suffisante. Il existe certaines espèces animales dont le sérum n'acquiert jamais la propriété de précipiter, même quand le sérum injecté est de nature différente.

Le phénomène de la précipitation est relativement spécifique. Sur la question de spécificité les expérimentateurs ont beaucoup discuté. La plupart néanmoins admettent que le sérum d'un animal ne donne de précipité que lorsqu'il est mis en présence de la seule substance albuminoïde qui a servi à l'injection.

En somme, l'apparition du précipité n'est que le produit de la *réaction d'un sérum sur son antisérum*. L'antisérum est le sérum de l'animal inoculé ; il contient la précipitine. Le sérum est celui que l'on a injecté : il appartient à un animal d'espèce étrangère. Ce phénomène de précipitation a été comparé par MM. Linossier et Lemoine (1), à une réaction chimique, à une combinaison entre deux substances, l'une contenue dans l'antisérum, l'autre dans le sérum. Cette dernière a été appelée à tort substance précipitable.

(1) Linossier et Lemoine, Sur les substances précipitantes des albumines (précipitines) contenues dans certains sérums spécifiques. *Bull. Soc. Biologie*, 25 janvier 1902.

La précipitine ne se développe pas immédiatement chez l'animal injecté. La marche de la production de la précipitine a été étudiée par Von Dungern (1).

Il existe tout d'abord chez l'animal en expérience une phase dans laquelle le sérum étranger introduit dans la circulation ne subit aucune modification, puis la précipitine apparaît et augmente. En même temps, le sérum hétérogène tend à disparaître. Dans un troisième stade, la précipitine subsiste seule sans s'accroître. Enfin elle diminue plus ou moins rapidement pour disparaître complètement.

Dans nos recherches, le sérum étranger que nous inoculons est le sérum antidiphtérique, c'est-à-dire du sérum de cheval. Nous l'avons injecté à des enfants et à des lapins. Nous aurons besoin de déceler ce sérum de cheval qui existe à l'état de forte dilution dans le sérum du sujet ou de l'animal qui ont été inoculés. Il nous faudra aussi surveiller dans ces mêmes sérums l'apparition de la précipitine, en suivre l'évolution.

Nous aurons donc deux techniques à étudier : l'une concerne la recherche de la précipitine dans le sérum de l'homme et des animaux ; l'autre la recherche de l'existence dans ces mêmes sérums du sérum de cheval antidiphtérique.

Recherche de la présence des précipitines dans le sérum de l'homme et des animaux. — Les sujets que nous avons injectés au sérum antidiphtérique sont des enfants. Leur système veineux est grêle, très mobile sur les aponévroses sous-jacentes, leur pannicule adipeux est épais. Pour ces raisons, la prise de sang par ponction directe dans une veine du bras ou du pied est hérissée de difficultés. Aussi l'avons-nous faite à l'aide d'un procédé plus simple : la ventouse scarifiée. La quantité de sang ainsi obtenue est toujours suffisante et une asepsie complète peut être réalisée.

L'animal de choix pour l'étude du phénomène de précipitation avec le sérum de cheval est le lapin. Chez lui, en effet, l'injection de sérum de cheval provoque l'apparition d'une quantité abondante de substance précipitogène. Son sérum acquiert d'une manière constante la propriété

(1) Von Dungern, *Die Antikörper*. Iéna. Fischer, 1903.

de précipiter en présence du sérum de cheval. Enfin cet animal peut subir des saignées copieuses et fréquentes. Celles-ci se pratiquent par la section d'une veine ou de l'artère centrale de l'oreille après asepsie de la peau.

Le sang de l'enfant ou de l'animal ainsi obtenu est reçu dans un tube à essai stérilisé ; on laisse la coagulation s'opérer. Celle-ci une fois effectuée, le sérum surnageant est prélevé et mis à centrifuger. Cette centrifugation doit être aussi parfaite que possible.

Le sérum ainsi obtenu est d'ordinaire aseptique. La coagulation, la centrifugation et une décantation peuvent suffire à le débarrasser des germes microbiens que le sang eût pu contenir. D'ailleurs la présence de ces germes ne nuit en rien au phénomène de précipitation : mais des flocons de culture peuvent simuler les flocons du précipité spécifique : un examen microscopique fera éviter toute erreur.

Le sérum obtenu par ce procédé n'est pas toujours incolore ; quelquefois il est teinté par un début d'hémolyse. Cette coloration ne gêne, ni pour la production, ni pour l'examen du précipité. Le sérum peut être opalescent. Cette opalescence est parfois si accentuée que le sérum a un aspect laiteux. En ce cas elle peut être un obstacle à l'examen du précipité, si celui-ci est léger.

Une fois en possession du sérum à examiner, il nous reste à le mettre en contact avec le sérum antidiphtérique, le sérum qui a servi à traiter l'enfant ou l'animal. Il est indifférent d'employer pour cette réaction le sérum antidiphtérique ou le sérum de cheval non immunisé. Des expériences comparatives faites sur le sérum d'un même sujet ou d'un même animal, les unes avec du sérum antidiphtérique, les autres avec du sérum de cheval neuf nous ont donné des résultats identiques. Pour plus de commodité, nous avons préféré nous servir de sérum de cheval antidiphtérique.

Pour opérer la mise en contact des deux sérums, deux techniquesont été employées par les auteurs qui se sont déjà occupés de rechercher la présence de précipitine dans le sang.

La première met en présence le sérum de cheval et le sérum de l'en-

(1) Ascoli, Ueber den Mecanismus der Albuminurie, *Münch. med. Woch.*, 1902, p. 398.

fant non dilués à parties égales : c'est la technique de MM. Ascoli, Von Pirquet et B. Schick, Francioni, Marfan, Rovere et Le Play.

La deuxième met en contact le sérum d'enfant non dilué avec le sérum de cheval dilué dans de l'eau physiologique ; c'est la technique de Hamburger et Moro qui emploient un mélange à parties égales de :

1° Un volume de sérum d'enfant ;

2° Un volume d'une dilution au 1/5 de sérum de cheval dans une solution de Nacl à 0.85 0/0.

Nous avons repoussé cette dernière méthode parce que nous avons tenu compte d'une remarque du mémoire de MM. Marfan et Le Play ; Ces auteurs disent : « Dans les cas où le mélange de deux sérums non dilués donne un précipité, il nous est arrivé trois fois au moins d'observer un précipité semblable dans un mélange de sérum d'enfant et d'eau salée physiologique ; pourtant nous nous sommes assurés que le mélange était aseptique ». Nous avons dans des expériences personnelles trouvé des faits analogues ; chez un lapin dont le sérum contient d'abondantes précipitines et qui reçoit une nouvelle injection de sérum étranger, il est possible, le lendemain ou le surlendemain, de provoquer la formation d'un précipité dans son sérum par l'addition pure et simple d'eau physiologique. Ces expériences sont analogues à celles de W. Tobben. En somme, une précipitation peut dans certains cas se produire dans un sérum si on y ajoute simplement de l'eau salée physiologique. Pour ces raisons nous avons repoussé cette technique qui utilise la dilution du sérum antidiphtérique dans le sérum physiologique.

Nous avons adopté la première méthode : la superposition des deux sérums non dilués. Nous n'avons pas employé l'autre par crainte de commettre dans l'interprétation de nos résultats des erreurs en plus.

Mais on peut faire à la technique, qui consiste à mettre en présence les deux sérums non dilués une objection inverse : elle n'est peut-être pas assez sensible et peut faire commettre des erreurs en moins. Cette objection a déjà été faite par Von Pirquet et B. Schick qui expliquent la différence entre leurs résultats et ceux de Hamburger par la différence des techniques employées. Il semble que Von Pirquet ait eu des réac-

tions moins sensibles que Hamburger. Von Pirquet ne diluait pas le sérum de cheval, ce que faisait Hamburger.

Cette objection s'appuie sur différentes études expérimentales.

D'abord celles de Linossier et Lemoine (1) : ces auteurs injectent à des lapins du sérum de cheval. Ces animaux donnent au bout de trois semaines un sérum actif capable de précipiter avec le sérum de cheval. Ce précipité floconneux apparaît même quand on ajoute le sérum actif à des solutions très étendues de sérum de cheval, par exemple à un centimètre cube dilué dans cinq litres d'eau.

Eisenberg (2) fit des constatations analogues. Graham Smith et Sanger (3) prétendent que la dilution du sérum normal qui doit entrer en réaction avec le sérum précipitant rend la réaction plus sensible. La solution salée physiologique est la meilleure pour diluer le sérum et la proportion de 1 pour 21 est celle qui donne les meilleurs résultats.

Obermayer et Pick (4) concluent de leur étude que le sang d'un lapin qui précipite en présence du sérum de bœuf ne donne de réaction nette et complète que si ce dernier est convenablement dilué. Si le sérum de bœuf n'est pas dilué, il peut même ne pas se produire de précipité.

Ces études expérimentales semblent montrer que la technique qui comporte la dilution dans l'eau physiologique du sérum de cheval serait plus sensible pour la recherche des précipitines que celle qui emploie un sérum non dilué.

Mais quel est en somme le véritable but de la dilution du sérum de cheval ? La méthode qui consiste à mettre en présence un volume d'une dilution de sérum de cheval, et un même volume de sérum d'enfant non dilué, revient à mettre en contact une petite quantité de sérum de cheval non dilué et une grande quantité de sérum d'enfant également non dilué.

(1) Linossier-Lemoine, Sur les substances précipitantes des albumines (précipitines). *Soc. Biol.*, 25 janvier 1902. — Sur quelques conditions de l'action des sérums précipitants. *Soc. Biol.*, 15 mars 1002.

(2) Eisenberg, Untersuchungen über specifische Präcipitations vorgänge. *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1902, Bd XXXV.

(3) Graham Smith et Sanger, Etude du précipitine-réactif faite surtout au point de vue médico-légal. *Journ. of Hygiene*, avril 1903.

(4) Obermayer et Pick, Ueber den Einfluss physicalischen und chemischen Zustanderungen precipitogener Substanzen auf die Bildung von Immun praezipitinen. *Wien. klin. Woch.*, 1903, n° 22.

Des expériences faites par nous sur cinq lapins (nos 1, 5, 8, 11, 27), viennent à l'appui de cette idée.

Le sérum de ces lapins possédait à la suite d'injections de sérum de cheval un pouvoir précipitogène marqué. Avec le sérum de chacun de ces lapins nous procédons aux expériences suivantes :

Nous mettons en présence : 1° un volume de sérum de cheval et un volume de sérum de lapin ; 2° un volume d'une dilution au 1/5 de sérum de cheval dans l'eau physiologique et un volume de sérum de lapin ; 3° un volume de sérum de cheval non dilué et cinq volumes de sérum de lapin.

Le premier tube contient un précipité nettement moindre que les deux autres. Les deuxièmes et les troisièmes tubes contiennent des quantités à peu près égales de précipité.

Ces expériences semblent prouver que la dilution du sérum de cheval a surtout pour but d'introduire dans la réaction une quantité de sérum de cheval moindre que celle du sérum précipitogène.

Ces expériences ne font d'ailleurs que confirmer des idées émises par MM. Linossier et Lemoine et M. L. Camus.

Pour ces auteurs, la solution physiologique ne semble pas agir comme adjuvant de la coagulation en tant que solution saline. En effet la mise en présence de sérum de cheval dilué au 1/20 dans de l'eau physiologique et d'un sérum précipitogène provoque la formation d'un précipité abondant et immédiat ; si on ajoute à ce mélange des proportions croissantes de NaCl, la précipitation est retardée de plus en plus (Linossier-Lemoine) (1).

En outre, la dilution du sérum de cheval dans l'eau physiologique ne semble aider la précipitation que pour la raison suivante : elle met en présence une très petite quantité de sérum de cheval et une grande quantité de sérum précipitogène. Les expériences de L. Camus le prouvent ; cet auteur conclut ainsi (2) :

« Il est avantageux de mettre en contact une grande quantité de sé-

(1) Linossier-Lemoine, Sur quelques conditions de l'action des sérums précipitants. *Soc. de Biologie*, 15 mars 1902.

(2) L. Camus, Spécificité et conditions d'action des précipitines. *Soc. de Biologie*, 1er février 1902.

rum de l'animal inoculé (sérum précipitogène) avec une petite quantité de sérum à étudier : 1 centimètre cube de sérum précipitogène pour 0 cc. 05 de sérum normal : réaction rapide et très apparente. Si, au lieu d'opérer ainsi, l'on renverse les proportions : 1 centimètre cube de sérum normal et 0 cc. 05 de sérum d'animal précipitogène, on n'observe pas le plus léger louche même après 24 heures. Le précipité est soluble dans un excès de sérum normal. »

Nous avons refait des expériences analogues et nous confirmons en tous points les résultats de L. Camus.

Avec le sérum des lapins (25, 24, 22) inoculés préalablement avec du sérum de cheval antidiphtérique, et qui possédaient un pouvoir précipitogène, nous avons réalisé les trois expériences suivantes :

Dans un premier tube, un volume de sérum de lapin est mis en contact avec un volume de sérum de cheval antidiphtérique : des traces de précipité sont seulement obtenues.

Dans un second tube, un volume de sérum est mis en contact avec cinq volumes de sérum antidiphtérique de cheval : aucun précipité ne se produit même au bout de 24 heures.

Dans un troisième, cinq volumes de sérum de lapin sont mis en contact avec un volume de sérum de cheval antidiphtérique : un précipité très abondant se produit immédiatement.

Un précipité obtenu par superposition d'une petite quantité de sérum antidiphtérique de cheval et d'une grande quantité de sérum de lapin anticheval est soluble dans un excès de sérum de cheval. Nous avons réalisé l'expérience de diverses façons :

1° Cinq gouttes de sérum de cheval antidiphtérique, sont mélangées à vingt-cinq gouttes de sérum de lapin anticheval : un précipité abondant survient dès le contact, on laisse la réaction se compléter pendant une heure. Le précipité et le liquide sont prélevés avec une pipette et déposés dans un tube de Kraus contenant quatre cent cinquante gouttes de sérum de cheval antidiphtérique ou de cheval neuf. Le mélange est mis à centrifuger. La centrifugation aussi prolongée qu'elle soit ne donne aucun dépôt. On peut d'ailleurs constater que, après quelques tours de centrifugeur, le précipité s'est émulsionné finement dans le sérum de cheval, au lieu de s'agglomérer dans le culot du tube. Le sérum de che-

val rendu trouble par l'émulsion du précipité va spontanément reprendre sa transparence en quelques heures.

Si le précipité a été déposé non dans du sérum de cheval mais dans du sérum neuf d'un animal d'une autre espèce : homme, bœuf, porc, mouton, lapin, nous ne voyons pas l'émulsion se produire. La centrifugation projette dans le fond du tube de Kraus, tout le précipité : celui-ci ne disparaîtra pas.

2° Nous avons réalisé la dissolution du précipité d'une autre façon. Cinq gouttes de sérum de cheval antidiphtérique sont mélangées à vingt-cinq gouttes de sérum de lapin anticheval. Un précipité abondant survient dès le contact : on laisse la réaction se poursuivre pendant une heure. Ce mélange est centrifugé. Le précipité tombe au fond du tube, le liquide surnageant est prélevé. Le précipité est alors lavé dans de l'eau physiologique puis recueilli soit sur un filtre, soit après centrifugation et décantation. Ce précipité est alors placé dans cent cinquante gouttes de sérum du cheval antidiphtérique ou de sérum de cheval neuf. Quelques tours de centrifugeur émulsionnent parfaitement le précipité dans le sérum. Aucun dépôt ne se produit dans le fond du tube. Au bout de quelques heures le sérum de cheval, que l'émulsion du précipité avait rendu trouble reprend spontanément sa limpidité. Ce phénomène de dissolution apparente et d'émulsion fine ne se produit pas si ce précipité est placé dans un sérum d'espèce différente.

Ajoutons qu'il nous est arrivé de n'obtenir quelquefois qu'une dissolution imparfaite : notre précipité était en ce cas resté vingt-quatre heures dans le mélange générateur.

Nous avons parlé de dissolution pour être plus compréhensible. Mais nous faisons remarquer que ce terme est inexact. Quand il s'agit de matières colloïdes comme les albumo-précipités, il ne peut y avoir de véritables dissolutions.

Quoi qu'il en soit, cet ensemble d'expériences, celles de MM. Linossier et Lemoine, L. Camus et les nôtres établissent ces deux faits : La dilution du sérum de cheval dans l'eau physiologique n'aide la précipitation qu'en introduisant une disproportion entre la quantité de sérum anticheval et de sérum de cheval.

Cette technique qui emploie la dilution, n'est pas plus sensible que

celle qui n'utilise que des sérums non dilués, pourvu que dans cette dernière le sérum précipitogène soit en quantité plus considérable que le sérum normal.

Si nous nous rappelons que l'adjonction à un antisérum d'eau salée physiologique provoque quelquefois des précipités spontanés, ce qui peut être une cause d'erreur, l'on comprendra facilement pourquoi nous avons adopté la technique suivante :

Mélange de un volume de sérum de cheval antidiphtérique et de cinq volumes de sérum anti-cheval.

Nous avons, dans une note présentée à la Société de Biologie au mois de mars 1906, indiqué cette méthode (1). M. Rodet (2) a depuis précisé les proportions de sérum et d'antisérum non dilués à mettre en contact pour avoir d'abondants précipités. Il a montré dans quelles conditions s'accroissait ou diminuait le phénomène de la précipitation.

Pour de grandes quantités (20 à 200) d'antisérum « ajoutées à une même quantité de sérum le précipité croit avec la quantité d'antisérum. Pour des quantités (5 à 1) de sérum ajoutées à une même quantité 10 d'antisérum le précipité augmente quand la quantité de sérum décroît. En abaissant encore la dose du sérum ajoutée à la même quantité d'antisérum on voit que la masse du précipité passe par un maximum puis diminue, mais seulement avec une grande lenteur. On a par exemple le maximum de précipité pour : antisérum 10 + sérum 0,5. Le poids du précipité pour antisérum 10 + sérum 0,01 n'est que 2.7 fois plus petit ».

Pour mettre en présence les deux sérums il existe deux procédés :

1° Faire un mélange intime des deux liquides ;

2° Superposer sans mélange les deux sérums ; c'est la méthode de la réaction zonale d'Ascoli, adoptée par M. Francioni, MM. Marfan, Rovère et Le Play. Elle permet de bien apprécier les traces de précipité qui se produisent tout d'abord au point de contact des deux liquides ; elle est particulièrement utile lorsqu'un des sérums est opalescent ;

(1) Henri Lemaire, Notes sur les effets cliniques et biologiques de la sérothérapie antidiphtérique. *C. R. Soc. Biologie*, 24 mars 1906.

(2) Rodet, Sur les sérums dits précipitants. Rôle respectif de l'un et de l'autre sérum dans la réaction de précipitation. *C. R. Soc. Biologie*. 7 avril 1906.

dans ce cas en effet, si les deux liquides sont mélangés il est difficile d'apprécier l'existence d'un léger précipité. Cette superposition exacte des deux sérums est généralement facile, car d'ordinaire ceux-ci sont de densité différente.

Nous avons trouvé que le sérum de cheval antidiphtérique était plus lourd que le sérum de lapin. Quant au sérum d'enfant, il était le plus souvent moins dense que le sérum antidiphtérique.

La superposition des deux sérums réalisée, le coagulum apparaît. Il se produit ou bien au point de contact des deux sérums, c'est la réaction zonale, ou bien il survient dans toute la masse du sérum précipitogène. Il nous a semblé que la réaction zonale ne se produisait que dans les cas où le pouvoir précipitogène était peu marqué. Quand celui-ci est intense le précipité apparaît dans toute la masse de l'antisérum. Nous ne l'avons pas vu se produire dans le sérum normal.

Ce fait que le précipité se produit dans l'antisérum, joint à des expériences de Rodet confirme l'hypothèse de Moll et de Maragliano. Le sérum précipitogène, est dit à tort précipitant; il est en réalité précipité, c'est lui qui fournit dans la réaction la matière du coagulum. Les expériences de Rodet montrent en effet qu'un mélange de sérum et d'antisérum, séparé du précipité, précipite encore par l'antisérum mais non par le sérum. Le sérum précipitogène, ou antisérum ne doit pas être appelé précipitant, le sérum normal ne doit pas être appelé précipitable.

La rapidité d'apparition du précipité est quelque peu variable. Quand la réaction est nette,elle est souvent immédiate, analogue à celle que l'on obtient en versant de l'acide nitrique dans une urine très albumineuse. Quand la précipitine est moins abondante, la réaction est plus lente, mais généralement, même lorsqu'il s'agit de traces la réaction est complète en quelques heures.

Existe-t-il des facteurs favorisant la production du précipité? La chaleur en serait un, mais peu important. La réaction de coagulation peut se produire dès 0°, et elle est encore nette à 58°. A 37° le dépôt se fait le mieux ; mais il n'existe qu'une différence très minime dans l'abondance du précipité suivant la température où l'on opère (Linossier-Lemoine). Il est donc peu utile de mettre à l'étuve les sérums à étudier.

Le précipité, résultat de la réaction, peut avoir deux aspects différents: c'est ou bien un louche en anneau au niveau du point de contact des deux sérums, ou bien un louche diffus floconneux répandu dans tout le sérum précipitogène. Ces flocons de précipité ne peuvent se confondre ni avec de la fibrine en suspension, ni avec des colonies microbiennes. D'ailleurs un examen microscopique suffira à lever les doutes ; la fibrine se colore par la méthode de Weigert : un examen sur la lame ou une culture montrera si les flocons sont de nature bactérienne.

Nous avons pris pour règle, dans l'interprétation de nos résultats, de ne considérer comme certains que les coagulums qui se sont produits dans l'antisérum, sous nos yeux, dans les premières heures qui suivent la mise en contact des deux liquides.

Moyen de déceler le sérum de cheval dans le sérum de l'homme et du lapin. — Pour déceler dans un sérum la présence de sérum de cheval, il faut mettre en contact ce sérum avec un sérum anticheval.

Nous préparons le sérum anticheval de la façon suivante : nous injectons du sérum de cheval à un lapin et nous attendons que ce lapin ait un sérum qui précipite en présence du sérum de cheval. Plus le sérum contiendra de précipitines, plus les réactions seront sensibles. Il sera, comme nous le verrons plus loin, avantageux de faire à l'animal plusieurs séries d'injections de sérum de cheval. Ces animaux réinoculés fournissent en effet un sérum plus précipitogène qu'un animal qui n'a reçu qu'une injection.

Il faut, avant de faire une recherche de sérum de cheval dans un sang, éprouver le réactif, le sérum anticheval, il faut rechercher si ce sérum anticheval mis en présence du sérum antidiphtérique donne un précipité abondant et rapide. Il faut enfin vérifier si ce sérum précipitogène ne contient pas lui-même des traces de sérum de cheval. S'il en contenait, les résultats de l'expérience pourraient être faussés. Le précipité obtenu pourrait être dû en partie aux traces de sérum de cheval contenu dans le réactif.

Nous avons choisi le lapin comme animal anticheval pour les mêmes raisons que nous avons énoncées plus haut. Son sérum acquiert très facilement la propriété de précipiter abondamment en présence du

sérum de cheval. Les manipulations que nous faisons subir au sang pour en extraire le sérum à examiner sont les mêmes que celles que nous avons décrites au chapitre précédent.

Le sérum de l'enfant et celui du lapin ainsi obtenus doivent être mis en contact.

Quand nous voudrons chercher l'existence de sérum de cheval dans le sérum d'un enfant, nous mettrons ce dernier en contact avec du sérum d'un lapin anticheval. Pour déceler la présence de sérum de cheval chez le lapin, nous mettrons aussi ce sérum de lapin au contact d'un autre sérum anticheval : ce sera également un sérum de lapin. La préparation des sérums se fera avec la même méthode que nous avons déjà décrite à propos de la recherche de l'existence des précipitines.

Le sérum et l'antisérum mis en présence ne seront pas dilués dans l'eau physiologique. Leur contact se fera par superposition aussi exacte que possible et non par mélange. Remarquons à ce propos que le sérum d'enfant est d'ordinaire plus lourd que le sérum de lapin. Le coagulum qui apparaît comme résultat de la réaction, a exactement les mêmes caractères physiques et microscopiques que celui obtenu dans la recherche des précipitines. Il se produit ou bien seulement au point de contact des deux liquides ou bien dans toute la masse de l'antisérum. Pour interpréter nos résultats nous avons suivi les mêmes règles que dans la recherche des précipitines.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DES RELATIONS QUI EXISTENT ENTRE LES ACCIDENTS SÉRIQUES, LA PRÉSENCE DU SÉRUM DE CHEVAL ET CELLE DES PRÉCIPITINES DANS LE SANG DU SUJET INJECTÉ.

Avant de faire une étude parallèle des effets cliniques et biologiques de l'injection de sérum antidiphtérique chez l'enfant, nous avons eu recours à l'expérimentation. L'observation des résultats de l'injection sérique chez l'animal devait nous préparer à mieux étudier les phénomènes qui se manifestent chez l'homme. Les modifications biologiques que subit le sang de l'animal injecté sont en outre beaucoup plus appréciables que celles qui se produisent chez l'enfant.

La première partie de ce chapitre est expérimentale, la deuxième étudie les faits cliniques.

I. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

L'animal que nous avons choisi pour l'étude de la maladie sérique est le lapin. Son sang subit en effet des modifications biologiques très marquées sous l'influence des injections de sérum de cheval. Les précipitines sont chez lui abondantes. Cet animal supporte facilement des saignées fréquentes et copieuses. Les injections sont pratiquées soit sous la peau de l'abdomen, soit dans la veine marginale de l'oreille, soit dans le péritoine. Elles sont faites aseptiquement. Le sérum de cheval que nous avons inoculé est le sérum antidiphtérique délivré par l'Institut Pasteur, c'est-à-dire vieilli artificiellement, à la glacière et chauffé à 58°. Les flacons de sérum utilisés sont tous également vieux. La date qu'ils portent est toujours antérieure de deux mois à celle de leur emploi. La différence entre ces deux dates n'excède pas deux mois et demi. L'animal est examiné dans les heures qui suivent l'injection. L'examen du sérum est ensuite pratiqué tous les deux jours. A chaque examen nous recherchons le sérum de cheval et la précipitine. Pendant que se font ces essais sériques, l'animal est l'objet d'une observation attentive. Le poids est noté le jour de l'injection, nous le reprenons d'une façon régulière les jours suivants. La peau du lapin est soigneusement examinée, en particulier au point d'inoculation. Si la mort survient, nous pratiquons l'autopsie et nous cherchons à établir la cause de cette mort.

Nous nous sommes tout d'abord proposé d'étudier les effets d'une seule injection de sérum, nous réservant l'étude des résultats de la réinjection. Les effets, nous le verrons, sont différents suivant que l'animal a subi une seule inoculation ou qu'il a été réinjecté une ou plusieurs fois.

CHAPITRE PREMIER

Etude des effets sur le lapin d'une seule injection de sérum de cheval.

Quelque temps après une injection de sérum antidiphtérique, le sérum du lapin acquiert la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval.

Sur ce sujet un certain nombre de points méritent d'être éclaircis :

1° A quelle date apparaît la propriété de précipitation ?

2° La date d'apparition de ces anticorps est-elle influencée par la quantité de sérum injectée et par le mode d'injection ?

3° Sachant que la précipitine ne survient pas d'emblée en quantité abondante dans le sérum sanguin, son apparition est-elle connexe de l'élimination du sérum de cheval ?

4° Enfin combien de temps cet anticorps persiste-t-il dans le sang ?

Nous avons cherché à résoudre ces différentes questions et nous résumons ci-après nos expériences faites dans ce but. Elles sont distribuées en plusieurs groupes.

PREMIER GROUPE

Date de l'apparition des précipitiens chez le lapin.

Le premier groupe d'expériences a pour but de déterminer la date d'apparition des précipitines dans le sang du lapin à la suite d'une première inoculation sérique. L'injection a été ou sous-cutanée ou intrapéritonéale ou bien enfin intraveineuse.

A. — *Injections sous-cutanées.*

Lapin n° 18. — Poids : 1.350 grammes. Injection de 14 centimètres cubes de sérum le 4 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 13 octobre : soit le **9**e jour.

Lapin n° 19. — Poids : 2.400 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 6 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 13 octobre : soit le **7**e jour.

Lapin n° 36. — Poids : 1.675 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 28 novembre 1905. Les précipitines apparaissent le 8 décembre : soit le **10**e jour.

Lapin n° 28. — Poids : 2.075 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 23 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 31 octobre : soit le **8**e jour.

Lapin n° 27. — Poids : 2.159 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 23 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 3 novembre : soit le **11**e jour.

Lapin n° 26. — Poids : 2.305 grammes. Injection de 35 centimètres cubes de sérum le 23 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 3 octobre : soit le **8**e jour.

Lapin n° 25. — Poids : 1.900 grammes. Injection de 5 centimètres cubes de sérum le 18 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 28 octobre : soit le **10**e jour.

Lapin n° 24. — Poids : 2.100 grammes. Injection de 5 centimètres cubes de sérum le 18 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 26 octobre : soit le **8**e jour.

Lapin n° 9. — Poids : 1.570 grammes. Injection de 14 centimètres cubes de sérum le 18 août 1905. Les précipitines apparaissent le 28 août : soit le **10**e jour.

Lapin n° 8. — Poids : 1.700 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 14 août 1905. Les précipitines apparaissent le 21 août : soit le **7**e jour.

Lapin n° 7. — Poids : 1.570 grammes. Injection de 1 centimètre cube de sérum le 14 août 1905. Les précipitines apparaissent le 23 août : soit le **9**e jour.

Lapin n° 35. — Poids : 2.200 grammes. Injection de 7 centimètres cubes de sérum le 25 novembre 1905. Les précipitines apparaissent le 6 décembre : soit le **11**e jour.

Lapin n° 36. — Poids : 1.675 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 28 novembre 1905. Les précipitines apparaissent le 8 décembre : soit le **10**e jour.

Lapin n° 49. — Poids : 2.580 grammes. Injection de 8 centimètres cubes de sérum le 13 février 1906. Les précipitines apparaissent le 22 février : soit le **9**e jour.

Lapin n° 51. — Poids : 2.030 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 16 février 1906. Les précipitines apparaissent le 25 février : soit le **9**e jour.

Lapin n° 50. — Poids : 2.725 grammes. Injection de 8 centimètres cubes de sérum le 16 février 1906. Les précipitines apparaissent le 26 février : soit le **10**e jour.

Lapin n° 48. — Poids : 2.160 grammes. Injection de 8 centimètres cubes de sérum le 13 février 1906. Les précipitines apparaissent le 25 février : soit le **12**e jour.

Lapin n° 47. — Poids : 2.120 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 8 février 1906. Les précipitines apparaissent le 19 février : soit le **11**e jour.

Lapin n° 43. — Poids : 2.620 grammes. Injection de 7 centimètres cubes de sérum le 7 décembre 1905. Les précipitines apparaissent le 14 décembre : soit le **7**e jour.

Lapin n° 38. — Poids : 2.090 grammes. Injection de 2 centimètres cubes de sérum le 1er décembre 1905. Les précipitines apparaissent le 9 décembre : soit le **8**e jour.

Lapin n° 65. — Poids : 2.030 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 15 juin 1906. Les précipitines apparaissent le 23 juin : soit le **8**e jour.

Lapin n° 70. — Poids : 2.080 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 11 juillet 1906. Les précipitines apparaissent le 19 juillet : soit le **8**e jour.

Lapin n° 71. — Poids : 2.470 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 13 juillet 1906. Les précipitines apparaissent le 22 juillet : soit le **9**e jour.

B. — *Injections intra-péritonéales.*

Lapin n° 31. — Poids : 2.035 grammes. Injection de 3 centimètres cubes de sérum le 28 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 6 novembre : soit le **9**e jour.

Lapin n° 32. — Poids : 2.250 grammes. Injection de 2 centimètres cubes de sérum le 28 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 6 novembre : soit le **9**e jour.

C. — *Injections intra-veineuses.*

Lapin n° 12. — Poids : 2.605 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 29 août 1905. Les précipitines apparaissent le 4 septembre : soit le **6**e jour.

Lapin n° 14. — Poids : 1.880 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 9 septembre 1905. Les précipitines apparaissent le 15 septembre : soit le **6**e jour.

Lapin n° 15. — Poids : 1.530 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 13 septembre 1905. Les précipitines apparaissent le 16 septembre : soit le **3**e jour.

Lapin n° 22. — Poids : 1.920 grammes. Injection de 1 centimètre cube de sérum le 11 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 13 octobre : soit le **2**e jour.

Lapin n° 39. — Poids : 2.980 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 2 décembre 1905. Les précipitines apparaissent le 10 décembre : soit le **8**e jour.

Lapin n° 54. — Poids : 1.775 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Les précipitines apparaissent le 13 mars : soit le **13**e jour.

Lapin n° 55. — Poids : 1.900 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Les précipitines apparaissent le 13 mars : soit le **13**e jour.

Lapin n° 56. — Poids : 1.735 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Les précipitines apparaissent le 13 mars : soit le **13**e jour.

Lapin n° 57. — Poids : 1.745 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Les précipitines apparaissent le 15 mars : soit le **15**e jour.

Lapin n° 59. — Poids : 2.280 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 13 mars 1906. Les précipitines apparaissent le 26 mars : soit le **13**e jour.

Lapin n° 60. — Poids : 2.290 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 13 mars 1906. Les précipitines apparaissent le 22 mars : soit le **9**e jour.

Lapin n° 61. — Poids : 2.070 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 13 mars 1906. Les précipitines apparaissent le 22 mars : soit le **9**e jour.

Ce premier groupe d'expériences comprend 22 lapins qui ont reçu une injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique, 2 lapins dont l'inoculation a été faite par la voie intra-péritonéale, enfin 12 lapins qui ont reçu le sérum par la voie intra-veineuse.

Chez les lapins injectés par la voie sous-cutanée la quantité de sérum inoculée est très variable. La dose minima est de 1 centimètre cube, la dose maxima de 35 centimètres cubes. Dans le premier cas la dose de sérum injectée est égale au 1/1570e du poids de l'animal, dans l'autre elle est équivalente à 1/65e du poids.

Tous les lapins en expérience ont présenté des précipitines dans leur sérum. *Ces anticorps ont fait leur apparition d'une façon constante du septième au douzième jour après l'injection ; en moyenne le neuvième jour.* La date d'apparition des précipitines ne semble nullement influencée par la quantité de sérum injectée. Ainsi le lapin n° 7 qui reçoit 1 centimètre cube de sérum précipite pour la première fois le neuvième jour ; le lapin n° 18 reçoit 14 centimètres cubes. Son sérum acquiert la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval à la même date que le lapin n° 7.

Les lapins qui ont subi les injections intra-péritonéales, lapins nos 31 et 32 ont dans leur sérum de la substance précipitogène à partir du neuvième jour.

Nous avons inoculé le sérum antidiphtérique par la voie intraveineuse à 12 lapins. La quantité de sérum injectée a varié de 1 à 4 centimètres cubes. Les anticorps de la précipitation sont apparus dans leur sérum le deuxième, le troisième, le sixième, le huitième, le neuvième, le treizième et le quinzième jour après l'injection. La date d'apparition des précipitines à la suite d'une injection intra-veineuse de sérum est donc sujette à plus de variations que si l'inoculation est sous-cutanée. Remarquons que cette apparition est susceptible d'être particulièrement précoce. Ajoutons enfin qu'il ne nous semble pas que la quantité de sérum injectée modifie cette date d'apparition. Les lapins 15 et 57, reçoivent tous deux 4 centimètres cubes de sérum ; l'un possède de la substance précipitogène dès le troisième jour qui suit l'inoculation, chez l'autre cet anticorps n'apparaît que le quinzième jour.

DEUXIÈME GROUPE

Date de la disparition du sérum de cheval dans le sang de lapin.

Ces expériences ont été faites pour déterminer la date de disparition du sérum étranger chez le lapin après une première injection sérique. L'apparition des précipitines a été également notée chez ces mêmes animaux. Nous avons pu nous rendre compte de la marche de l'élimination du sérum de cheval, de la rapidité de production de la substance précipitogène. Les injections de sérum antidiphtérique ont été faites par les voies sous-cutanée et intra-veineuse.

A. — *Injections sous-cutanées.*

Lapin n° 7. — Poids : 1.570 grammes. Injection de 1 centimètre cube le 14 août 1905.

Le sérum de cheval est disparu le 23 août : soit le 9e jour.

La précipitine est apparue en traces le 23 août : soit le 9e jour.

Lapin n° 18. — Poids : 1.350 grammes. Injection de 14 centimètres cubes le 4 octobre 1905.

Le sérum de cheval est abondant le 9, léger le 11, en traces le 13, disparu le 15 : soit le 11e jour.

La précipitine apparaît en traces le 13, soit le 9e jour.

Lapin n° 24. — Poids : 2.100 grammes. Injection de 5 centimètres cubes le 18 octobre 1905.

Le sérum de cheval est abondant le 23, en quantité moyenne le 26, absent le 28 : soit le **10**e jour.

La précipitine apparaît en traces le 26 : soit le **8**e jour.

Lapin n° 25. — Poids : 1.900 grammes. Injection de 5 centimètres cubes le 18 octobre 1905.

Le sérum de cheval est abondant le 23, en traces le 26, absent le 28 : soit le **10**e jour.

La précipitine apparaît en traces le 28 : soit le **10**e jour.

Lapin n° 35. — Poids : 2.200 grammes. Injection de 7 centimètres cubes le 25 novembre 1905.

Le sérum de cheval est abondant le 30, en traces le 3 décembre, disparu le 6 décembre : soit le **11**e jour.

La précipitine apparaît abondante le 6 décembre : soit le **11**e jour.

Lapin n° 47. — Poids : 2.120 grammes. Injection de 6 centimètres cubes le 8 février 1906.

Le sérum de cheval est abondant les 10 et 16 février. Il est en traces le 19, a disparu le 20 : soit le **12**e jour.

Le précipitine apparaît le 19 février : soit le **11**e jour.

Lapin n° 48. — Poids : 2.160 grammes. Injection de 8 centimètres cubes le 13 février 1906.

Le sérum de cheval abondant le 23, en traces le 24 disparaît le 25 : soit le **12**e jour.

La précipitine apparaît le 25 février : soit le **12**e jour.

Lapin n° 51. — Poids : 2.030 grammes. Injection de 6 centimètres cubes le 16 février 1906.

Le sérum de cheval est en quantité moyenne le 24, en traces le 25, absent le 27 : soit le **11**e jour.

La précipitine apparaît le 27 février : soit le **11**e jour.

Lapin n° 70. — Poids : 2.080 grammes. Injection de 6 centimètres cubes le 11 juillet 1906.

Le sérum de cheval est en traces le 19 juillet, et disparaît le 21 juillet : soit le **10**e jour.

Les précipitines apparaissent le 19 juillet : soit le **8**e jour.

Lapin n° 71. — Poids : 2.470 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 13 juillet 1906.

Le sérum de cheval est abondant le 19, en traces le 22, disparaît le 23 juillet : soit le **10**e jour.

Les précipitines apparaissent le 22 juillet : soit le **9**e jour.

B. — *Injections-intraveineuses.*

Lapin n° 12. — Poids : 2.605 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 29 août 1905.

Le sérum de cheval, abondant le 1er septembre, en traces le 3, disparaît le 4 septembre : soit le **6**e jour.

Les précipitines apparaissent le 4 septembre : soit le **6**e jour.

Lapin n° 39. — Poids : 2.980 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 2 décembre.

Le sérum de cheval est abondant le 4, en quantité légère le 6 et le 8, en traces le 10, et disparaît le 12 décembre : soit entre les **8**e et **10**e jour.

Les précipitines apparaissent le 10 décembre : soit le **8**e jour.

Lapin n° 22. — Poids : 1.920 grammes. Injection de 1 centimètre cube le 11 octobre 1905.

Le sérum de cheval a disparu le 13 octobre : soit le **2**e jour.

Les précipitines sont présentes le 13 octobre : soit le **2**e jour.

Lapin n° 54. — Poids : 1.715 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 28 février 1906.

Le sérum de cheval est en petite quantité les 3, 5, 7, 9, 11 mars. Il disparaît le 13 mars : soit le **13**e jour.

Les précipitines apparaissent le 13 mars : soit le **13**e jour.

Lapin n° 55. — Poids : 1.900 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 28 février 1906.

Le sérum de cheval est en petite quantité les 3, 5, 7, 9, 11 mars. Il disparaît le 13 mars : soit le **13**e jour.

Les précipitines apparaissent le 13 mars : soit le **13**e jour.

Lapin n° 56. — Poids : 1.735 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 28 février 1906.

Le sérum de cheval est en quantité moyenne les 3, 5, 7, 9 mars, en traces le 11 et disparaît le 13 : soit le **13**e jour.

Les précipitines apparaissent en traces le 13 mars : soit le **13**e jour.

Lapin n° 57. — Poids : 1.745 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 28 février 1906.

Le sérum de cheval est en quantité moyenne les 3, 5, 7, 9, 11 mars, il est encore en traces le 13 mars et a disparu le 15 mars : soit entre les **13**e et **15**e jour.

Les précipitines apparaissent entre le 13 et le 15 mars : soit entre le **13**e et le **15**e jour.

Lapin n° 59. — Poids : 2.290 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 13 mars 1906.

Le sérum de cheval est en traces les 19, 22, 24 mars, il disparaît le 26 mars : soit le **13**e jour.

Les précipitines apparaissent le 26 mars : soit le **13**e jour.

Lapin n° 60. — Poids : 2.290 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 13 mars 1906.

Le sérum de cheval est en traces les 19, 22, 24 mars, il disparaît le 26 mars : soit le **13**e jour.

Les précipitines apparaissent le 22 mars : soit le **9**e jour.

Lapin n° 61. — Poids : 2.070 grammes. Injection de 4 centimètres cubes le 13 mars 1906.

Le sérum de cheval est en traces les 19, 22, 24 mars, il disparaît le 26 mars : soit le **13**e jour.

Les précipitines apparaissent le 22 mars : soit le **9**e jour.

Nous avons donné les résultats des examens sériques pratiqués sur vingt lapins ayant reçu du sérum antidiphtérique dans le but de déterminer la date de disparition de ce sérum étranger.

Dix lapins ont reçu le sérum par la voie sous-cutanée. La quantité inoculée a varié de 1 à 14 centimètres cubes. Le sérum étranger a disparu de leur propre sérum à une date à peu près fixe, du neuvième au douzième jour après l'injection, en moyenne le dixième jour. Cette élimination du sérum de cheval a été d'ordinaire progressive. Circulant dans le sang du lapin avant la deuxième heure, le sérum étranger reste très abondant, pendant les cinq ou six premiers jours. Vers le sixième jour, sa quantité diminue et cette diminution est progressive mais rapide. Il n'est plus qu'à l'état de traces le huitième ou neuvième jour. Il a disparu le dixième ou le onzième.

Avant qu'il ne soit complètement éliminé, la précipitine peut être décelable. Chez les lapins 18, 24, 70, le sérum étranger est encore en quantité appréciable, quand les anticorps précipitogènes apparaissent. Ce n'est que deux jours après l'apparition de ceux-ci que l'élimination du sérum de cheval est complète. Dans d'autres cas (lapins 7, 25, 35, 48, 51) la disparition du sérum étranger a été constatée le même jour après l'apparition des précipitines.

Dix lapins ont reçu le sérum en injection intraveineuse. La quantité inoculée a varié de 1 à 4 centimètres cubes. L'élimination du sérum étranger a été complète du deuxième au quinzième jour. Nous retrouvons ici la même variabilité que dans l'apparition des précipitines. Chez huit lapins la propriété de précipiter n'a pu être mise en évidence que le jour même de l'élimination complète du sérum étranger. Par contre, deux animaux (lapins nos 60 et 61) ont eu des précipitines dans leur sang quatre jours avant la disparition du sérum de cheval.

La rapidité d'élimination du sérum antidiphtérique ne nous a pas semblé influencée par la quantité de sérum injectée, que l'injection ait été faite par la voie sous-cutanée ou par la voie intra-veineuse.

Ainsi un lapin qui reçoit une injection sous-cutanée de 14 centimètres cubes de sérum (lapin n° 18) l'élimine le même jour que celui qui n'a reçu que 6 centimètres cubes (lapin n° 51).

Quatre centimètres cubes de sérum injectés dans les veines peuvent disparaître du sang du lapin le sixième jour aussi bien que le treizième.

TROISIÈME GROUPE

Date de la disparition des précipitines chez le lapin.

Nous rapportons ici l'ensemble des examens sériques faits sur le lapin dans le but de déterminer la durée de présence des précipitines chez cet animal. Le lapin n'a reçu qu'une seule injection de sérum. L'inoculation a été faite par l'une des trois voies : sous-cutanée, intra-péritonéale, intra veineuse.

A — *Injections sous-cutanées.*

Lapin n° 7. — Poids : 1.570 grammes. Injection de 1 centimètre cube de sérum le 14 août 1905. Les précipines apparaissent le 23 août, disparaissent le 5 septembre. Leur présence a été de **12** jours.

Lapin n° 8. — Poids : 1.700 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 14 août 1905. Les précipitines apparaissent le 21 août, disparaissent le 25 septembre. Leur présence a été de **35** jours.

Lapin n° 9. — Poids : 1.430 grammes. Injection de 14 centimètres cubes de sérum le 18 août 1905. Les précipitines apparaissent le 28 août, disparaissent le 7 septembre. Leur présence a été de **9** jours.

Lapin n° 26. — Poids : 2.305 grammes. Injection de 35 centimètres cubes de sérum le 23 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 31 octobre, disparaissent le 20 novembre. Leur présence a été de **20** jours.

Lapin n° 27. — Poids : 2.150 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 23 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 3 novembre, disparaissent le 15 novembre. Leur présence a été de **12** jours.

Lapin n° 28. — Poids : 2.095 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 23 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 31 octobre, disparaissent le 21 novembre. Leur présence a été de **21** jours.

Lapin n° 10. — Poids : 2.015 grammes. Injection de 6 centimètres cubes de sérum le 23 août 1905. Les précipitines apparaissent le 30 août. Elles ne sont plus qu'en traces à la mort de l'animal le 15 septembre c'est-à-dire le **16**e jour.

B. — *Injections intra-péritonéales.*

Lapin n° 31. — Poids : 2.035 grammes. Injection de 2 centimètres cubes de sérum le 28 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 6 novembre et disparaissent le 2 décembre. Leur présence a été de **27** jours.

Lapin n° 32. — Poids : 2.250 grammes. Injection de 2 centimètres cubes de sérum le 28 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 6 novembre et disparaissent le 6 décembre. Leur présence a été de **30** jours.

C. — *Injections intra veineuses.*

Lapin n° 15. — Poids : 1.530 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 13 septembre 1905. Les précipitines apparaissent le 16 septembre, disparaissent le 20 septembre. Leur présence a été de **4** jours.

Lapin n° 23. — Poids 2.220 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 11 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 14 octobre, disparaissent le 17 octobre. Leur présence a été de **3** jours.

Lapin n° 39. — Poids : 2.980 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 2 décembre 1905. Les précipitines apparaissent le 10 décembre, disparaissent le 12 décembre. Leur présence a été de **2** jours.

Lapin n° 54. — Poids : 1.715 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Les précipitines apparaissent le 13 mars,disparaissent le 17 mars. Leur présence a été de **4** jours.

Lapin n° 55. — Poids : 1.900 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Les précipitines apparaissent le 13 mars, disparaissent le 17 mars. Leur présence a été de **4** jours.

Lapin n° 56. — Poids : 1.735 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Les précipitines apparaissent le 13 mars, disparaissent le 17 mars, Leur présence a été de **4** jours.

Lapin n° 57. — Poids : 1.745 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Les précipitines apparaissent le 15 mars, disparaissent le 20 mars. Leur présence a été de **5** jours.

Lapin n° 50. — Poids : 2.280 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 13 mars 1906. Les précipitines apparaissent le 26 mars et disparaissent le 29 mars. Leur présence a été de **3** jours.

Lapin n° 60. — Poids : 2.290 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 13 mars 1906. Les précipitines apparaissent le 22 mars et disparaissent le 5 avril. Leur présence a été de **14** jours.

Lapin n° 61. — Poids : 2.070 grammes. Injection de 4 centimètres cubes de sérum le 13 mars 1906. Les précipitines apparaissent le 22 mars, elles disparaissent le 29 mars. Leur présence a été de **7** jours.

Un coup d'œil jeté sur ce groupe d'expériences montre que le lapin qui reçoit le sérum antidiphtérique par l'injection sous-cutanée, conserve des précipitines dans son sang pendant un temps qui varie de neuf à trente-cinq jours. D'ordinaire la substance précipitogène peut encore être retrouvée dans le sang de l'animal traité le 18e jour après son apparition.

Les deux lapins (31, 32) à qui nous avons fait des injections intra-

péritonéales possèdent encore des précipitines dans leur sérum le 27e et le 30e jour après l'apparition de ces anticorps.

Si le sérum a été inoculé directement dans les veines, la substance précipitogène ne persiste que peu de temps dans le sang du lapin. Les précipitines sont fugaces et passagères. Au bout de deux, trois, quatre ou cinq jours, on ne peut plus en déceler la présence. Anormalement nous les avons une fois constatées au bout de quatorze jours.

Nous insisterons en outre sur un fait qui n'est point relaté dans le protocole de nos expériences. Dans toute injection sous-cutanée faite au lapin, la précipitine a toujours été abondante, même lorsque la quantité de sérum inoculée a été minime. L'injection intra-péritonéale a donné des résultats analogues. Au contraire, la substance précipitogène n'a pu être constatée d'ordinaire qu'à l'état de traces à la suite d'une injection intra veineuse. Il est alors exceptionnel (cas 50 et 51) de pouvoir en déceler des quantités aussi notables que chez des lapins traités par la voie sous-cutanée.

En résumé, après une injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique le sang du lapin inoculé subit les modifications suivantes :

Le sérum étranger y circule dès les premières heures. Vers le sixième jour en moyenne sa quantité diminue ; vers le huitième, il n'est plus qu'à l'état de traces. C'est alors que les précipitines apparaissent. Ces anticorps surviennent du septième au douzième jour après l'injection.

Le sérum de cheval coexiste souvent dans le sang un, deux ou trois jours avec les précipitines. Il ne disparaît complètement que vers le dixième jour.

L'existence de précipitines abondantes est constante après l'injection sous-cutanée. Elles persistent un temps variable. D'ordinaire il est possible d'en retrouver dix-huit jours après leur apparition. L'importance et la durée du phénomène de précipitation ne semble guère en rapport avec la quantité de sérum injectée. Deux animaux ayant reçu l'un 1/66e de son poids de sérum, l'autre 1/1570e se sont comportés d'une manière identique.

Les résultats obtenus en injectant le sérum dans le péritoine du lapin sont analogues à ceux que produit l'injection sous-cutanée.

Par contre, l'injection intraveineuse donne des effets un peu diffé-

rents. La date d'apparition des anticorps précipitogènes est plus variable ; ceux-ci peuvent être décelables d'une façon très précoce, dès le deuxième jour qui suit l'injection, mais ils peuvent n'apparaître que le treizième jour. Le sérum de cheval peut disparaître hâtivement : le surlendemain de l'inoculation ; mais on peut encore en trouver des traces le treizième jour. Le sérum étranger et les anticorps précipitogènes peuvent coexister trois ou quatre jours dans le sang de l'animal inoculé. Dans la très grande majorité des cas, ces précipitines ne se produisent qu'en petite quantité. Elles sont fugaces et passagères. Leur présence n'excède guère quatre ou cinq jours. Il est exceptionnel de pouvoir en déceler quinze jours après leur apparition.

A partir de l'instant où il a reçu l'injection de sérum de cheval, comment se comporte le lapin ? — Dans les heures ou dans les jours qui suivent immédiatement nous n'avons jamais rien noté d'anormal. Quand l'animal commence à présenter des précipitines dans son sang, il diminue généralement de poids. A part de rares exceptions, nos animaux, dont le régime alimentaire n'a pas été modifié perdent de 100 à 200 grammes dans les jours où leur sérum acquiert la propriété de précipiter. Cette diminution de poids se ralentit bientôt et l'animal répare ensuite la perte qu'il a faite. L'état général a toujours été bon, l'animal survit. Aucune trace de l'inoculation qu'il a subie ne persiste. Au point où les injections ont été pratiquées, nous n'avons jamais noté la persistance d'une induration. Les doses de sérum que nous avons injectées ont été très variables. Certains lapins ont reçu des doses minimes (1/2220e du poids), d'autres ont reçu des doses importantes (1/66e du poids). Aucune de nos bêtes ne sont mortes de leur seule injection de sérum : il est vrai que nous n'avons pas inoculé des doses massives.

Certains auteurs ont autrefois cherché à déterminer la dose mortelle de sérum de cheval qu'il fallait injecter au lapin pour le tuer. Des recherches sur la toxicité du sérum de cheval pour le lapin ont été déjà faites par M. le professeur Roger (1) ; pour lui, le sérum de cheval ne tue pas le lapin. MM. Dumarest et Guimard (2) prétendent qu'il faut

(1) Roger, Accidents imputables à la sérothérapie. *Gaz. hebdomadaire*, août 1896.

(2) Dumarest et Guimard, Variations de la toxicité du sérum sanguin dans certaines infections expérimentales. *Bull. Soc. Biologie*, 22 mai 1897, p. 495.

300 centimètres cubes de sérum par kilogramme d'animal pour entraîner la mort. M. Arloing (1), reconnaissant que le lapin était un sujet mauvais pour l'étude de la toxicité du sérum, se servit du chien. Il lui a fallu injecter dans les veines 6 centimètres cubes par kilogramme de poids vif d'animal pour occasionner la mort avec des symptômes d'intoxication. Chez le lapin, nous n'avons jamais atteint cette dose en injections intraveineuses. Nous n'avons donc pas d'éléments personnels pour essayer de résoudre cette question : une seule injection de sérum peut-elle tuer un lapin ?

Mais nous nous permettons cependant de parler de toxicité du sérum de cheval pour le lapin.

En effet, nous avons suivi pendant plus de six semaines neuf lapins qui n'ont reçu qu'une seule injection de sérum. Trois d'entre eux (nos 32, 43, 23) présentent une lésion constituée par une plaque de nécrose à la face plantaire des deux métatarses. Au début, la peau se dénude sur l'étendue d'une pièce de cinquante centimes et s'ulcère rapidement. La plaie prend un aspect nécrotique, saigne facilement. Elle acquiert les dimensions d'une pièce d'un franc. Cette ulcération est symétrique, siège toujours à la face plantaire des deux métatarses postérieurs. Elle reste superficielle et guérit spontanément. L'ulcération se cicatrise. La cicatrice a l'aspect d'une production cornée faisant une saillie ovoïde.

Chez le lapin n° 32, la lésion débute 34 jours après l'inoculation, alors que la précipitine est sur le point de disparaître du sang de l'animal. Chez le lapin n° 43, la lésion apparaît 19 jours après l'inoculation, également lorsque les anticorps précipitogènes disparaissent. Chez le lapin n° 23, la lésion nécrotique survient le trente-quatrième jour. Les précipitines sont depuis assez longtemps disparues.

Nous n'avons jamais observé cette lésion parmi nos animaux que chez ceux qui ont été injectés au sérum. Les lapins qui n'ont pas reçu d'injection n'ont pas présenté ce phénomène. Les injections répétées fréquemment font apparaître cette plaque de nécrose cutanée chez la moitié des lapins en expérience, alors que dans le cas d'injection unique cette lé-

(1) Arloing, Doses mortelles de sérum antidiphtérique. *Lyon médical*, 1897, t. XXXIV, p. 485.

sion ne survient qu'une fois sur trois. Cette gangrène doit pour nous être rapprochée des lésions qu'a signalées Pfeiffer (1). Cet auteur a observé l'action nécrotique de l'injection d'un sérum normal à un lapin. Un de nos collègues, M. Baudoin, a obtenu une lésion absolument identique à celles de nos lapins en injectant de l'alcool dans le nerf sciatique de ces animaux ; nous avons pensé que la nécrose cutanée consécutive aux inoculations sériques devait relever d'une névrite de ce nerf sciatique. L'examen histologique que notre collègue fit du tronc des nerfs sciatiques d'un de nos lapins ne révéla que des lésions très légères.

CHAPITRE II

Etude des effets de la réinjection de sérum de cheval chez le lapin.

L'étude des effets d'une première injection de sérum antidiphtérique au lapin nous a montré qu'il survient chez cet animal des modifications de son propre sérum et quelques troubles morbides passagers.

Pendant un laps de temps bien déterminé le sérum de cheval circule dans le sang du lapin, il disparaît à une époque à peu près fixe, et simultanément le sérum du lapin acquiert la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval. Cette propriété persiste quelques jours ou quelques semaines. Après cette unique injection de sérum antidiphtérique, le lapin présente quelques troubles morbides passagers peu marqués : amaigrissement, lésions cutanées nécrotiques.

Nous nous sommes demandé si la réinjection a des effets différents de ceux de la première inoculation. Les modifications du sérum du lapin réinjecté sont-elles identiques à celles que nous avons trouvées chez l'animal qui n'a subi qu'une seule inoculation ? Les phénomènes morbides sont-ils de même nature, sont-ils plus intenses ?

Pour cette étude nous nous sommes attachés à examiner d'une façon régulière les propriétés du sérum de nos lapins réinjectés. Nous avons

(1) H. Pfeiffer, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 18.

également observé avec soin nos animaux, nous avons noté leur poids au moins une fois par semaine ; en cas de décès, nous avons pratiqué leur autopsie.

Nous avons fait varier autant qu'il est possible les conditions de la réinjection. Elle a été sous-cutanée ou intra veineuse. Elle a été pratiquée à différentes époques. Dans une première série d'expériences ; la nouvelle injection est faite peu de temps après la première inoculation : le sérum étranger introduit dans l'organisme par cette première injection n'est pas encore complètement éliminé et la précipitine n'a pas encore fait son apparition.

Dans une deuxième série, la réinoculation du sérum est plus tardive ; le sérum de cheval a disparu, le lapin possède dans son sang une quantité plus ou moins abondante de substance précipitogène.

Un troisième groupe comprend les cas où la réinjection est faite quand ces anticorps précipitogènes ont eux-mêmes disparu.

Nous avons pratiqué sur certains lapins une troisième série d'injections de sérum, c'est-à-dire une deuxième réinjection.

Enfin plusieurs de nos animaux ont subi des réinjections fréquentes et nombreuses.

Nous donnons tout d'abord les résultats de l'étude des modifications apportées au sérum du lapin par la réinjection. Nous analyserons ensuite les troubles et les lésions que cette réinjection provoque chez l'animal en expérience.

Pour exposer les modifications qui se produisent dans le sérum du lapin à la suite de la réinjection de sérum de cheval nous avons scindé notre expérimentation en plusieurs parties.

Le premier groupe d'expériences concerne des lapins ayant subi une seconde injection de sérum avant l'apparition des précipitines dans leur sang.

Le deuxième groupe concerne les lapins qui subissent une réinjection de sérum pendant que leur propre sérum a un pouvoir précipitogène du fait de la première inoculation.

Le troisième groupe comprend les lapins qui subissent la réinjection après que le sérum a perdu ce pouvoir précipitogène.

Le quatrième groupe contient les faits de deuxième réinjection, c'est-à-dire de troisième injection.

Le cinquième groupe résume les faits de réinjections fréquentes et nombreuses.

On pourra s'étonner que nous n'ayons pas recherché les effets produits chez le lapin par une injection pratiquée pendant le laps de temps très court, il est vrai, où coexistent à la fois dans son sang le sérum étranger et la précipitine. Nous avons fait des inoculations sériques dans ces conditions ; mais l'insuffisance de nos recherches et de nos résultats nous empêchent de les publier.

PREMIER GROUPE

Lapins ayant subi une seconde injection de sérum avant l'apparition des précipitines dans leur sang.

Lapin n° 16.— Poids : 1.560 grammes. Injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes le 17 septembre 1905. Le sérum de cheval est abondant et les précipitines absentes le 20 septembre. Réinjection de 4 centimètres cubes le 20 septembre 1905. La précipitine est présente le 26 septembre. Le sérum de cheval ne disparaît que le 27 septembre.

Le sérum de cheval a donc disparu le **10**e jour après la première injection.

La précipitine a fait son apparition le **9**e jour.

Lapin n° 11. — Poids : 1.725 grammes. Injection sous-cutanée de 4 centimètres cubes le 23 août 1905. Le sérum de cheval est abondant et la précipitine absente le 26 août. Réinjection de 4 centimètres cubes le 26 août.

La précipitine apparaît le 30 août. Le sérum de cheval est encore en traces, il disparaît le 1er septembre.

Le sérum de cheval a donc disparu le **9**e jour après la première injection.

La précipitine a fait son apparition le **7**e jour.

Lapin n° 10. — Poids : 2.615 grammes. Injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes de sérum le 23 août 1905. Le sérum de cheval est abondant et la précipitine absente le 26 août. Réinjection de 2 centimètres cubes le 26 août.

La précipitine apparaît le 30 août. Le sérum de cheval est encore en traces ce jour-là et disparaît le 1er septembre.

Le sérum de cheval a donc disparu le **9**e jour après la première injection.

La précipitine a fait son apparition le **7**e jour.

Lapin n° 17. — Poids : 1.625 grammes. Injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes de sérum le 17 septembre 1905. Le sérum de cheval est

abondant le 20 septembre et les précipitines manquent. Réinjection de 4 centimètres cubes le 20 septembre. La précipitine apparaît le 28 septembre, le sérum de cheval est encore en traces, il ne disparaît que le 29.

Le sérum de cheval a donc disparu le **12**e jour après la première injection.

La précipitine est apparue le **11**e jour.

Lapin n° 21. — Poids : 1.860 grammes. Injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes de sérum le 6 octobre 1905. Le sérum de cheval est abondant et les précipitines font défaut le 9 octobre. Ce même jour : réinjection de 4 centimètres cubes de sérum. Le sérum de cheval diminue à partir du 11 octobre, a disparu le 16. La précipitine apparaît le 16 octobre.

Le sérum de cheval a donc disparu le **10**e jour après la première injection.

La précipitine a fait son apparition le **10**e jour.

Lapin n° 33. — Poids : 2.460 grammes. Injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum antidiphtérique le 17 novembre 1905.

Le 23 novembre, le sérum de cheval est abondant, la précipitine n'est pas encore apparue. Ce même jour : réinjection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum. Le 26 novembre, le sérum de cheval a disparu, et la précipitine est abondante.

Le sérum de cheval a donc disparu le **9**e jour après la première injection.

La précipitine a fait son apparition le **9**e jour,

Ces lapins ont donc reçu une première injection sous-cutanée de sérum de cheval. La dose inoculée a varié entre 2 et 8 centimètres cubes. Leur sérum a été examiné le troisième ou le sixième jour qui suit la première injection. Aucune trace de précipitine n'est naturellement décelée ; et le sérum étranger circule encore dans le sang du lapin ; il y est abondant Ce même jour, une deuxième injection est pratiquée. La dose est plus faible ou égale à celle que l'animal a reçue le premier jour. Un examen sérique montre que le sérum étranger disparaît du neuvième au douzième jour qui suit la première inoculation. La précipitine apparaît du septième au onzième jour. Ces dates d'élimination complète du sérum de cheval et d'apparition des précipitines, sont identiques à celles que nous avons obtenues lors d'une première et unique injection de sérum. Nous ajouterons que la substance précipitogène n'est ni plus, ni moins abondante à la suite d'une réinjection faite dans ces conditions qu'à la suite d'une seule inoculation. Chez le lapin qui subit une réinjection de sérum antidiphtérique avant l'apparition

des précipitines dans son sang, tout se passe comme si la dose totale de sérum eût été injectée en une seule fois le premier jour.

Pour cette raison, nous ne considérerons plus désormais comme une réinjection véritable, une deuxième, une troisième inoculation de sérum antidiphtérique pratiquée avant que la précipitine ne soit apparue ou que le sérum antérieurement inoculé ne soit éliminé.

DEUXIÈME GROUPE

Lapins qui subissent une réinjection de sérum de cheval pendant que leur propre sérum a un pouvoir précipitogène.

Lapin n° 10. — Poids : 2.615 grammes. Première série d'injections le 23 août et le 26 août : 4 centimètres cubes sous-cutanés. La précipitine apparaît le 30 août. Elle est encore abondante le 15 septembre. Le 15 septembre : réinjection intraveineuse de 2 centimètres cubes de sérum ; le lendemain l'examen sérique montre la présence de précipitine moins abondante que la veille de la réinoculation et la présence de sérum de cheval. Une dilution au cinquième du sérum du lapin dans du sérum physiologique provoque l'apparition d'un précipité léger. L'animal meurt ce même jour.

Lapin n° 11. — Poids : 1.725 grammes. Première série d'injections le 23 août et le 26 août 1905 : 8 centimètres cubes sous-cutanés de sérum antidiphtérique. La précipitine apparaît le 30 août. Elle est encore en petite quantité le 18 septembre. Le 18 septembre : réinjection intraveineuse de 2 centimètres cubes de sérum. Le surlendemain, le sérum de lapin contient une petite quantité de précipitine. La réaction n'est pas plus intense que le 18 septembre avant la réinjection. Le sérum de cheval est en quantité assez abondante. Une dilution au cinquième du sérum de lapin dans du sérum physiologique provoque l'apparition d'un léger précipité. L'animal meurt ce même jour.

Lapin n° 17. — Poids : 1.625 grammes. Première série d'injections le 17 et le 20 septembre 1905 : 12 centimètres cubes sous-cutanés de sérum antidiphtérique. La précipitine survient le 28 septembre, elle est encore présente le 7 octobre. Le 7 octobre 1905 : réinjection intraveineuse de 1 centimètre cube de sérum. Le 9 octobre, la précipitine est moins abondante qu'immédiatement avant la réinjection. Le sérum de cheval est en quantité appréciable. Le 11 octobre, le sérum de cheval n'est plus qu'en traces, la précipitine s'accroît. Le 13 octobre, le sérum étranger a disparu, la précipitine est très abondante. L'animal succombera le 3 novembre à une deuxième réinjection.

Lapin n° 19. — Poids : 2.460 grammes. Première injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum antidiphtérique le 6 octobre 1905. Les précipitines surviennent le 13 octobre. Elles sont encore abondantes le

20 octobre. Ce même jour : réinjection sous-cutanée de 3 centimètres cubes de sérum. Le 23 octobre la précipitine est au moins aussi abondante que le 20, le sérum de cheval est décelable en grande quantité. Une dilution du sérum de lapin au cinquième dans du sérum physiologique ne provoque l'apparition d'aucun précipité. Le sérum de cheval disparaît le 26 octobre, la précipitine est alors en très grande quantité.

Lapin n° 20. — Poids : 2.180 grammes. Première série d'injections sous-cutanées les 6 et 9 octobre 1905 : 12 centimètres cubes. La précipitine apparaît le 13 octobre. Elle est encore abondante le 23 octobre. Ce même jour : réinjection sous-cutanée de 3 centimètres cubes. Le 26 octobre la précipitine n'est qu'en petite quantité, le sérum de cheval disparaît. Le 31 octobre la précipitine est en quantité considérable.

Lapin n° 21. — Poids : 1.860 grammes. Première série d'injections sous-cutanées les 6 et 9 octobre 1905 : 12 centimètres cubes. La précipitine apparaît le 16 octobre. Elle est très abondante encore le 27 octobre. Ce même jour : réinjection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum. Le 30 octobre, la précipitine n'est pas en plus grande quantité que le 27, le sérum de cheval est en traces. Le 1er novembre, le sérum de cheval a disparu, la précipitine est en quantité considérable.

Lapin n° 33. — Poids : 2.640 grammes. Première série d'injections sous-cutanées le 17 et le 23 novembre : 12 centimètres cubes de sérum. La précipitine apparaît le 26 novembre. Elle est très abondante le 29 du même mois quand on fait une réinjection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum. Le 2 décembre, la précipitine est en quantité considérable, le sérum étranger n'est plus qu'en traces ; il a complètement disparu le 4 décembre. Le 2 décembre, une dilution au cinquième du sérum de lapin dans l'eau physiologique ne provoque pas l'apparition d'un précipité.

Ce groupe d'expériences a été réalisé dans le but de déterminer les modifications apportées à un sérum de lapin par une réinjection de sérum étranger faite alors que le sérum du lapin possède la propriété de précipiter avec ce sérum étranger.

Nos lapins ont déjà reçu une première série d'injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique. La dose inoculée a varié de 4 à 12 centimètres cubes. Les précipitines sont apparues du septième au onzième jour après la première injection. Nous avons attendu que le sérum de cheval fût éliminé complètement pour pratiquer une nouvelle inoculation. Cette inoculation est même assez tardive. Si, chez le lapin n° 33, elle suit de trois jours seulement l'apparition des précipitines, elle en est plus éloignée chez les autres animaux. Nous l'avons faite chez le lapin n° 10, quinze jours après l'apparition de ces anti

corps ; chez le n° 11, dix-huit jours ; chez le numéro 19, sept jours ; chez le n° 20, dix jours ; chez le n° 21, neuf jours. Cette réinoculation a été pratiquée chez trois lapins par la voie intraveineuse (n^{os} 10, 11, 17). La précipitine était plus ou moins abondante avant la réinjection.

Le surlendemain, l'examen sérique montre que sa quantité a diminué. Le sérum de cheval est présent. Chez les lapins 10 et 11 une simple dilution de leur sérum dans l'eau physiologique provoque l'apparition d'un précipité. Leur mort précoce nous a empêché de suivre jusqu'au bout l'élimination du sérum étranger. Chez l'animal n° 17, nous avons pu faire cette recherche : le sérum étranger a disparu chez lui le sixième jour qui a suivi la réinjection.

La réinoculation a été sous-cutanée chez les lapins n^{os} 19, 20, 21 et 33. Elle est pratiquée quand la précipitine est encore abondante. Trois jours après nous faisons un examen du sérum de ces animaux : la précipitine y est présente. Elle n'est pas en plus grande quantité qu'immédiatement avant la réinjection, au contraire, elle peut être moins abondante. Le sérum de cheval dans deux cas a disparu ; dans deux autres cas il n'est plus qu'en traces. Sa disparition complète est constatée le lendemain (4^{e} jour) ou le surlendemain (5^{e} jour). La précipitine va s'accroître dans la suite ; le pouvoir précipitogène devient considérable. La production du précipité est immédiate. Ce précipité est très abondant. La réaction peut être comparée à celle de l'acide nitrique sur une urine fortement albumineuse. Nous ferons remarquer que dans toutes ces réinoculations sériques, soit intraveineuses, soit sous-cutanées, la dose de sérum a toujours été notablement inférieure à celle inoculée à la première série d'injections.

En somme nous pouvons donner de ces expériences le schéma suivant :

Un lapin reçoit une première injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique. Du septième au onzième jour, son sérum acquiert la propriété de précipiter *in vitro* en présence du sérum de cheval. A la même époque le sérum de cheval s'élimine. Les précipitines persistent un temps variable dans le sérum du lapin. Avant leur disparition nous réinoculons l'animal. L'injection est intraveineuse ou sous-cutanée.

Elle est faite avec une dose très faible de sérum. Elle a pour résultat de diminuer pendant deux ou trois jours la quantité de précipitine contenue dans le sérum de l'animal en expérience. Mais le pouvoir précipitogène va s'accroître considérablement et deviendra dès le cinquième jour plus intense qu'il n'a jamais été. Le sérum de cheval que l'on a réinjecté est décelable dans le sang du lapin pendant les trois ou cinq premiers jours qui suivent la réinjection. Sa disparition est plus précoce que lors de la première injection, mais ce sérum étranger a coexisté avec la précipitine dans le sang du lapin. Dans les deux premiers jours une expérience curieuse permet de mettre en évidence à la fois l'existence du sérum étranger et de la précipitine : une dilution au cinquième du sérum de l'animal en expérience dans de l'eau physiologique fait apparaître un précipité. Cette dilution semble permettre la liaison du sérum étranger et de l'anticorps. On n'obtient aucun précipité si l'on essaye la réaction plus tardivement. Le troisième ou le quatrième jour, bien que le sérum de cheval circule encore dans le sang du lapin, la dilution ne donne aucun résultat.

TROISIÈME GROUPE

Lapins ayant subi une réinjection après que leur sérum a perdu son pouvoir précipitogène.

Lapin n° 9. — Poids : 1.430 grammes. Injection sous-cutanée de 14 centimètres cubes de sérum le 18 août 1905. Les précipitines sont apparues au bout de 10 jours le 28 août. Elles ont persisté jusqu'au 7 septembre, c'est-à-dire pendant 9 jours. Réinoculation sous-cutanée le 5 octobre 1905 de 1 centimètre cube de sérum. Le 7 octobre la précipitine apparaît, c'est-à-dire le 2e jour. Le 9 octobre le sérum de cheval disparaît, c'est-à-dire le 4e jour. Les précipitines persistent jusqu'à la mort qui se produit le 25 octobre, c'est-à-dire au moins pendant 18 jours.

Lapin n° 27. — Poids : 2.150 grammes. Injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum le 23 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 3 novembre au bout de 11 jours. Elles ont persisté jusqu'au 15 novembre c'est-à-dire pendant 12 jours. Le 25 novembre l'animal pèse 2.085 grammes ; on lui réinjecte 2 centimètres cubes de sérum sous la peau. Les précipitines apparaissent le 28 novembre, c'est à-dire le 3e jour. Le sérum de cheval disparaît le 30 novembre, c'est-à-dire le 5e jour. Les précipitines disparaissent le 2 janvier, c'est-à-dire au bout de 36 jours.

Lapin n° 25. — Poids : 1.900 grammes. Injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes de sérum le 18 octobre 1905. Le 28 octobre ou 10e jour le

sérum de cheval disparaît, les précipitines apparaissent. Elles ne sont plus qu'en traces le 10 novembre. Le 25 novembre 1905 le lapin pèse 2.085 grammes. Son sérum ne contient pas de précipitines. On fait une réinjection sous-cutanée de 5 centimètres cubes de sérum. Le 28 novembre les précipitines apparaissent, soit le 3e jour. Le 1er décembre le sérum de cheval disparaît, c'est-à-dire le 6e jour. Les précipitines disparaissent le 30 décembre, soit au bout de 32 jours.

Lapin n° 24. — Poids : 2.100 grammes. Injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes de sérum le 18 octobre 1905. La précipitine survient le 26 octobre, soit le 8e jour ; le sérum de cheval disparaît le 28, soit le 10e jour. La précipitine est encore en traces le 10 novembre. Le 25 novembre 1905 le lapin pèse 2.455 grammes, son sérum ne contient plus de substance précipitogène : on fait une réinjection sous-cutanée de 5 centimètres cubes. La précipitine apparaît le 28 novembre, c'est-à-dire le 3e jour. Le sérum de cheval disparaît le 30 novembre, c'est-à-dire le 5e jour. Les précipitines sont encore abondantes a la mort du lapin le 8 décembre, c'est-à-dire au bout de 10 jours.

Lapin n° 47. — Poids : 2.120 grammes. Injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes le 8 février 1906. La précipitine est apparue le 19 février ou 11e jour. Le sérum de cheval a disparu le 20 février ou 12e jour. Le 26 mars 1906 le lapin qui n'a plus de substance précipitogène dans son sérum, qui pèse 2.310 grammes, reçoit une réinjection sous-cutanée de 4 centimètres cubes de sérum. La précipitine apparaît le 31 mars, soit le 5e jour. Le sérum de cheval disparaît le 1er avril, soit le 6e jour.

Lapin n° 48. — Poids : 2.160 grammes. Injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes le 13 février 1906. Le sérum de cheval disparaît, la précipitine apparaît le 25 février, soit le 12e jour. Le 3 avril, alors que le sang de l'animal n'est plus précipitogène, une réinjection sous-cutanée de 4 centimètres cubes est pratiquée. Le sérum de cheval disparaît le 12 avril, soit le 9e jour, la précipitine apparaît le même jour : le 9e jour.

Lapin n° 23. — Poids : 2.220 grammes. Injection intraveineuse de 1 centimètre cube de sérum le 11 octobre 1905. Le sérum de cheval disparaît le 14 octobre : soit le 3e jour ; les précipitines apparaissent le 14 octobre, soit le 3e jour, elles disparaissent le 17 octobre. Leur présence a été de 3 jours. Le 25 novembre, réinjection intraveineuse de 2 centimètres cubes de sérum. Le sérum de cheval disparaît le 28, soit le 3e jour ; à la même date les précipitines apparaissent, soit le 3e jour. Elles deviennent abondantes et persistent jusqu'au 15 décembre, soit pendant 17 jours.

Lapin n° 15. — Poids : 1.350 grammes. Injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum, le 13 septembre 1905. Les précipitines apparaissent le 16 septembre, soit au bout de 3 jours. Le sérum de cheval a été complètement éliminé le même jour. La substance précipitogène ne persiste dans le sang que 5 jours Réinjection intraveineuse de 1 centimètre cube de sérum le 5 octobre 1905. Les précipitines surviennent le 7 octobre, soit le 2e jour. Le sérum de cheval ne disparaît que le lende-

main, soit le 3e jour. Les précipitines étaient encore abondantes à la mort de l'animal le 15 octobre, 8 jours après leur apparition.

Lapin n° 54.— Poids : 1.715 grammes. Injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum le 28 février 1906. Le sérum de cheval disparaît et la précipitine survient le 13e jour. Celle-ci ne persiste que 4 jours. Le 3 avril 1906, réinjection sous-cutanée de 4 centimètres cubes de sérum. Le 6 avril la précipitine apparaît, soit le 3e jour. Le sérum de cheval disparaît le 7 avril, soit le 4e jour. La précipitine abondante persiste jusqu'au 2 mai, soit 26 jours.

Lapin n° 55. — Poids : 1.900 grammes. Injection intraveineuse de 4 centimètres cubes le 28 février 1906. Le sérum de cheval disparaît et les précipitines surviennent le 13e jour. Elles ne sont présentes que 4 jours. Le 3 avril 1906, réinjection sous-cutanée de 4 centimètres cubes de sérum. Le 6 avril, les précipitines apparaissent, soit le 3e jour ; le 9 avril, le sérum de cheval disparaît, soit le 6e jour.

Lapin n° 56. — Poids : 1.735 grammes. Injection intraveineuse de 4 centimètres cubes le 28 février 1906. Le sérum de cheval disparaît et les précipitines surviennent le 13e jour. Celles-ci ne persistent que 4 jours. Le 11 mai, réinjection intraveineuse de 6 centimètres cubes de sérum. Le 15 mai, la précipitine apparaît, soit le 4e jour. Le sérum de cheval ne disparaît que le 18 mai, soit le 7e jour. Les précipitines sont présentes jusqu'au 8 juin, c'est-à-dire pendant 23 jours.

Lapin n° 60. — Poids : 2.290 grammes. Injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum le 13 mars 1906. Le sérum de cheval disparaît le 13e jour. Les précipitines apparaissent le 9e jour. Elles persistent durant 14 jours. Le 22 avril 1906, réinjection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum ; la précipitine survient le 27 avril, soit le 5e jour ; le sérum étranger disparaît le même jour, soit le 5e jour.

Lapin n° 61. — Poids : 2.070 grammes. Injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum le 13 mars 1906. Le sérum de cheval disparaît le 13e jour, les précipitines apparaissent le 9e jour. Elles ne persistent que durant 7 jours. Le 22 avril 1906, réinjection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum. La précipitine survient le 27 avril, soit le 5e jour. Le sérum étranger a disparu la veille, soit le 4e jour. Les précipitines persistent jusqu'au 8 mai, soit 11 jours.

Ces lapins ont d'abord reçu une première injection de sérum antidiphtérique sous-cutanée ou intraveineuse. Le sérum a acquis au bout d'un temps déterminé la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval. Le sérum étranger s'est éliminé vers la même époque. Les précipitines ont persisté quelques jours à peine lorsque l'injection a été intraveineuse, elles n'ont disparu qu'au bout d'une à quatre semaines après l'injection sous-cutanée.

Une fois ces anticorps disparus nous avons réinjecté nos animaux. La dose de sérum a été d'ordinaire inférieure à la première dose inoculée, elle a été même très faible. Nous avons fait cette réinjection soit par la voie intraveineuse soit par la voie sous-cutanée.

A la suite de cette réinjection les précipitines sont apparues d'une façon très précoce, le deuxième, le troisième, le quatrième, le cinquième jour. Une fois seulement nous les avons vues ne survenir que le neuvième jour. Dans tous les cas, la substance précipitogène fait une apparition plus hâtive que lors de la première inoculation. Si celle-ci a été sous-cutanée, la précipitine se produit trois à neuf jours plus tôt. Après la première injection, si elle est intraveineuse, nous savons que les anticorps sont susceptibles de survenir hâtivement vers le troisième jour : en ce cas la réinjection peut encore accélérer leur apparition.

L'élimination complète du sérum de cheval lors de la réinoculation est plus rapide qu'après la première injection. On la constate en moyenne vers le cinquième jour. Nous ferons remarquer qu'il n'est pas rare de déceler ce sérum étranger dans le sang du lapin trois jours après l'apparition des précipitines (n^{os} 25, 55, 56).

Le pouvoir précipitogène après une réinjection est beaucoup plus intense que lors d'une première inoculation. Cette différence est surtout sensible lorsqu'il s'agit d'injection intraveineuse. Il est de règle, nous l'avons vu, qu'une première injection intraveineuse ne confère au sérum de l'animal inoculé qu'un très léger pouvoir précipitogène. La réinjection faite par cette même voie chez les mêmes animaux provoque l'apparition de précipitine en très grande quantité.

Dans tous les cas où nous avons pu comparer la durée de la présence des précipitines après une première injection, et après une réinjection, nous avons constaté que les anticorps persistent beaucoup plus de temps après la deuxième qu'après la première inoculation (Lapins n^{os} 9, 27, 25, 23, 15, 54, 56, 61). En général lors d'une réinjection le pouvoir précipitogène du sérum dure près de deux fois plus que s'il s'agit d'une première inoculation.

Bref, le sérum d'un lapin autrefois inoculé avec du sérum antidiphtérique acquiert, lors d'une réinjection du même sérum, un pouvoir pré-

cipitogène plus intense et plus durable qu'à la première inoculation. Ce pouvoir précipitogène apparaît aussi d'une façon plus précoce.

Ces conclusions sont dans leurs parties essentielles en accord avec celles données par Von Pirquet et B. Schick. Elles s'en écartent toutefois nettement sur un point à savoir : que, contrairement à leur assertion, le pouvoir précipitogène persiste plus longtemps qu'après la première injection.

QUATRIÈME GROUPE

Lapins ayant subi une troisième série d'injections de sérum.

Lapin n° 5. — Poids : 1.700 grammes. Première série d'injections : 8 centimètres cubes de sérum sous cutanés le 21 et le 28 juin 1905. Apparition des précipitines le 1er juillet, **10e** jour. Le 11 août, l'animal est examiné, les précipitines ont disparu. Elles ont donc persisté moins de 50 jours. — Deuxième injection : 1 centimètre cube de sérum sous-cutané le 4 septembre 1905. Le 7 septembre, c'est-à-dire le **3e** jour : apparition des précipitines et disparition du sérum de cheval. Les précipitines abondantes persistent jusqu'au 20 novembre : c'est-à-dire 73 jours. — Troisième injection : 2 centimètres cubes de sérum sous-cutanés le 5 décembre 1905. Les précipitines apparaissent le 7 décembre, c'est-à-dire au bout de **2** jours. Le sérum de cheval disparaît le 9 décembre, c'est-à-dire au bout de **4** jours. Les précipitines très abondantes persistent à la mort de l'animal le 14 février, 79 jours après l'injection.

Lapin n° 8. — Poids : 1.700 grammes. Première injection de sérum antidiphtérique : 4 centimètres cubes sous-cutanés le 14 août 1905. Les précipitines apparaissent le 21 août, c'est-à-dire au bout de **7** jours. Elles persistent jusqu'au 22 septembre : 31 jours. — Deuxième injection : 1 centimètre cube de sérum intraveineux le 11 octobre. Les précipitines apparaissent le 14 octobre, c'est-à-dire le **3e** jour. Le sérum de cheval disparaît le 15 octobre, c'est-à-dire le **4e** jour. Les précipitines persistent jusqu'au 15 novembre, c'est-à dire 31 jours. — Troisième injection : 2 centimètres cubes sous-cutanés le 5 décembre. Les précipitines apparaissent le 9 décembre, c'est-à-dire le **4e** jour. Le sérum de cheval disparaît le même jour. Les précipitines existent encore dans le sang à la mort de l'animal, le 23 décembre.

Lapin n° 1. — Poids : 2.370 grammes. Première série d'injections de sérum antidiphtérique sous-cutanées du 5 au 13 juin 1905 : 12 centimètres cubes. Apparition des précipitines le 15 juin, soit le **10e** jour. Elles disparaissent le 11 juillet. — Deuxième injection le 29 août 1905 : 1 centimètre cube de sérum sous-cutané. Les précipitines apparaissent le 2 septembre, c'est-à-dire le **3e** jour. Le sérum de cheval disparaît le 4 septembre, c'est-à-dire le **5e** jour. Les précipitines sont encore très abondantes le 15 septembre. — Troisième injection : le 15 septembre, injection intraveineuse de

2 centimètres cubes de sérum. La précipitine n'est plus qu'en traces le 17, le sérum de cheval est abondant. Une dilution du sérum du lapin dans l'eau physiologique provoque l'apparition d'un précipité spontané La précipitine s'accroît les jours suivants, devient très abondante, mais le sérum de cheval persiste encore le 4 octobre (19e jour). Ce jour-là, la dilution du sérum du lapin au cinquième dans l'eau physiologique provoque l apparition d'un précipité spontané. Le sérum de cheval disparaît le 10 octobre. Les précipitines sont très abondantes. L'animal meurt le 14 octobre.

Lapin n° 22. — Poids : 1.920 grammes. Première série d'injections de sérum antidiphtérique : 1 centimètre cube intraveineux le 11 octobre 1905. Les précipitines apparaissent le 13, soit le 2e jour, disparaissent le 16, au bout de 3 jours. Le sérum de cheval est complètement éliminé le 13 octobre. — Deuxième injection : 3 centimètres cubes intraveineux le 10 novembre. Les précipitines surviennent le 12 novembre (2e jour). Le sérum de cheval disparaît le même jour. Les précipitines persistent encore le 6 décembre (24e jour). — Troisième injection le 6 décembre : 3 centimètres cubes de sérum intraveineux. La précipitine le 8 décembre n'est plus qu'en traces, le sérum de cheval est abondant. Le 10 décembre, la précipitine est devenue abondante, le sérum de cheval est en traces ; il ne disparaît que le lendemain 11 décembre (5e jour). La précipitine subsiste jusqu'au 20 janvier. Mort le 30 janvier.

Lapin n° 17. — Poids : 1.625 grammes. Première série d'injections le 17-20 septembre 1905 : 12 centimètres cubes de sérum sous-cutanés. Apparition des précipitines le 28 septembre (11e jour). Elimination complète du sérum de cheval le 29. Les précipitines sont encore présentes le 7 octobre — Deuxième série d'injections le 7 octobre : 1 centimètre cube intraveineux. Le 9 octobre, les précipitines ne sont plus qu'en traces, le sérum de cheval est abondant. La précipitine augmente considérablement les jours suivants. Le 13 octobre seulement (6e jour) le sérum de cheval disparaît.— Troisième série d'injections le 13 octobre : 1 centimètre cube intraveineux. Le 14 octobre la précipitine et le sérum de cheval sont abondants. Une simple dilution au cinquième du sérum du lapin dans l'eau physiologique provoque l'apparition d'un précipité. Ce phénomène est réalisable jusqu'au 19 octobre. Le sérum de cheval disparaît à cette date. Mort de l'animal le 28 octobre : la précipitine est encore présente.

Cinq expériences composent ce groupe.

Les deux premières concernant les lapins n° 5 et n° 8 peuvent se résumer par le schéma suivant :

Un lapin reçoit par la voie sous-cutanée une première série d'injections de sérum. Les précipitines apparaissent du septième au douzième jour. Elles persistent un temps variable : un mois par exemple.

Quand elles ont disparu une deuxième injection est pratiquée. Cette

réinjection est sous-cutanée ou intraveineuse : en tout cas la dose de sérum est très faible. C'est d'une manière précoce, le troisième jour, que les précipitines apparaissent. L'élimination complète du sérum de cheval suit de très près cette apparition. Ces précipitines sont très abondantes ; elles persistent longtemps ; la durée de leur présence est égale sinon plus grande qu'à la suite de la première injection. Nous attendons leur disparition et une troisième inoculation sérique est pratiquée.

La dose injectée est faible. Les précipitines font bien encore cette fois une apparition précoce, mais elles peuvent ne pas survenir plus vite qu'après la deuxième inoculation. Le sérum de cheval ne s'élimine pas plus rapidement à la troisième qu'à la deuxième injection.

Les expériences faites avec les lapins n^{os} 1 et 22 peuvent se résumer ainsi.

Un animal reçoit une première injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique. Les précipitines apparaissent dans son sang à la date habituelle, du 7^{e} au 12^{e} jour, le sérum de cheval s'élimine à peu près simultanément. Il coexiste 24 ou 48 heures avec la précipitine.

Si l'injection est intraveineuse, l'apparition de la précipitine peut être plus variable, souvent plus précoce.

Ce pouvoir précipitogène que possède le sérum de l'animal persiste quelque temps. Nous attendons sa disparition pour faire une deuxième injection sous-cutanée ou intraveineuse Le pouvoir précipitogène est toujours plus précoce à cette inoculation qu'à la première injection. L'élimination du sérum de cheval est plus rapide. Les précipitines sont plus abondantes ; leur présence est de beaucoup plus longue durée.

Avant qu'elles ne disparaissent, nous pratiquons une injection intraveineuse de sérum antidiphtérique au lapin. Le pouvoir précipitogène baisse le lendemain et le surlendemain de la réinjection pour s'accroître dès le troisième ou le quatrième jour. Il devient alors considérable. Le sérum de cheval ne s'éliminera pas plus rapidement que lors de la deuxième inoculation. Il est même susceptible de persister plus longtemps. Une simple dilution au cinquième du sérum du lapin dans l'eau physiologique peut provoquer l'apparition spontanée d'un précipité et permet ainsi de mettre en évidence la coexistence du sérum étranger et de la précipitine.

Le lapin n° 17 a subi la deuxième injection avant la disparition des précipitines développées du fait de la première. Cette deuxième injection a fait baisser le pouvoir précipitogène pendant 48 heures, mais celui-ci a subi une recrudescence rapide Pendant que les précipitines sont abondantes, nous injectons pour la troisième fois l'animal. Cette injection intraveineuse ne diminue pas le pouvoir précipitogène ; le sérum de cheval réinjecté persiste six jours. Une dilution du sérum du lapin dans l'eau physiologique met en évidence, par l'apparition d'un précipité, la coexistence du sérum étranger et de la précipitine.

Pour nous résumer nous conclurons ainsi : Une troisième série d'injections de sérum antidiphtérique pratiquée chez un lapin alors que le pouvoir précipitogène a disparu entraîne une réapparition précoce des précipitines. Elles se produisent plus rapidement qu'à la première injection, mais non plus vite qu'à la deuxième. Elles sont très abondantes et persistent très longtemps.

L'élimination complète du sérum de cheval après cette troisième injection n'est pas plus hâtive qu'après la deuxième. Elle tendrait au contraire à l'être moins.

Une troisième injection de sérum antidiphtérique à un lapin faite quand le sérum de cet animal a encore un pouvoir précipitogène donne les résultats suivants : dans les quarante huit heures qui suivent l'inoculation ce pouvoir précipitogène baisse considérablement pour s'accroître dès le troisième jour : il devient alors intense. Le sérum de cheval ne s'éliminera pas plus vite à la troisième qu'à la deuxième injection. Il sera même susceptible de ne le faire que plus lentement.

Quand la troisième injection a été pratiquée par la voie intraveineuse, chez un animal qui a encore des précipitines dans son sang, il nous a été donné de constater ce fait particulier : Le sérum du lapin dans les jours qui suivent l'injection, dilué au cinquième dans l'eau physiologique précipite spontanément. Il semble que cette dilution est nécessaire pour réaliser la liaison du sérum étranger et de la précipitine. Cette liaison qui ne se fait *in vitro* que par dilution ne semble pas exister dans ce cas *in vivo*.

CINQUIÈME GROUPE

Lapins ayant subi des injections nombreuses et fréquentes.

Lapin n° 19. — Poids : 2.460 grammes. Injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique :

1re le 6 octobre 1905 : 6 centimètres cubes.
2e le 20 octobre : 3 —
3e le 26 octobre : 2 —
4e le 31 octobre : 3 —
5e le 5 novembre : 2 —
6e le 11 novembre : 3 —
7e le 17 novembre : 4 —
8e le 23 novembre : 4 —

Mort le 30 novembre.

Après la première injection les précipitines sont apparues le 7e jour, 13 octobre. Après la 2e injection (20 octobre) qui fut pratiquée avant la disparition des précipitines, ces anticorps augmentent dès le 8e jour (23 octobre). Le sérum de cheval ne disparaît que le 26 octobre (6e jour).

Après les 3e, 4e, 5e, 6e injections le pouvoir précipitogène du sérum du lapin reste toujours très élevé. Le sérum de cheval disparaît au bout de 2 ou 3 jours.

A la 7e injection le sérum de cheval met cinq jours à s'éliminer, à la 8e il met six jours.

Lapin n° 20. — Poids 2.180 grammes. Injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique :

1re le 6 octobre 1905 : 8 centimètres cubes.
2e le 9 octobre : 4 —
3e le 23 octobre : 3 —
4e le 31 octobre : 3 —
5e le 5 novembre : 2 —
6e le 11 novembre : 4 —

Mort le 18 novembre.

Après la première injection les précipitines sont apparues le 13 octobre (7e jour).

L'injection du 23 octobre est faite pendant que l'animal a encore un pouvoir précipitogène marqué. Cette injection fait baisser ce pouvoir pendant trois jours, puis les précipitines redeviennent abondantes. Le sérum de cheval disparaît le 31 octobre : 8e jour. Après les réinjections suivantes le pouvoir précipitogène du sérum ne subit aucun affaiblissement du fait de la réinoculation. Il va au contraire s'accroissant. Le sérum de cheval s'élimine après chaque réinjection le troisième ou quatrième jour. A la mort de l'animal le liquide d'un épanchement pleural et d'une boule d'œdème paréaxillaire contient d'abondantes précipitines.

Lapin n° 21. — Poids : 1.860 grammes. Injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique :

1re le 6 octobre 1905 : 8 centimètres cubes.
2e le 9 octobre : 4 —
3e le 27 octobre : 1 —
4e le 4 novembre : 1 —
5e le 9 novembre : 3 —
6e le 15 novembre : 3 —
7e le 21 novembre : 4 —

Mort le 25 novembre.

Après la première injection, la précipitine apparaît le 16 octobre, c'est-à-dire le 10e jour. L'injection du 27 octobre est faite quand cet anticorps est encore abondant.

Le 30 octobre, la précipitine n'est pas en plus grande quantité que le 27, mais le 1er novembre elle a considérablement augmenté. Le sérum de cheval ne disparaît que le 1er novembre, c'est-à-dire le 5e jour.

Aux injections suivantes le pouvoir précipitogène s'accroît sans cesse, mais le sérum de cheval ne disparaît pas d'une façon plus précoce ; il persiste quatre et cinq jours après chaque inoculation.

Lapin n° 33. — Poids : 2.640 grammes. Injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique :

1re le 17 novembre 1905 : 6 centimètres cubes.
2e le 23 novembre : 6 —
3e le 29 novembre : 6 —
4e le 5 décembre : 6 —
5e le 11 décembre : 6 —

Mort le 15 décembre.

Après la première injection la précipitine apparaît le 26 novembre, soit le 9e jour. Le sérum de cheval disparaît simultanément. Quand l'injection du 29 novembre est pratiquée, le pouvoir précipitogène est intense. La précipitine est en quantité aussi considérable le 2 décembre. Le sérum étranger disparaît le 4 décembre, soit le 5e jour. Lors des injections suivantes le pouvoir précipitogène ne semble pas diminuer du fait de la réinoculation. Il va toujours croissant. Mais le sérum de cheval n'a pas une élimination plus rapide. Celle-ci ne se fait à la quatrième injection qu'en cinq jours ; à la mort, quatre jours après la dernière injection, le sérum de cheval est présent.

Cette série d'expériences contient quatre cas de réinjections nombreuses et fréquentes. Ces quatre lapins ont reçu cinq à huit injections sous-cutanées. Chaque inoculation est faite à six ou sept jours d'intervalle. La première dose injectée est d'ordinaire la plus forte de toutes.

Les précipitines apparaissent après la première injection à leur date

habituelle. La deuxième injection est faite avant leur disparition et elle a pour résultat de diminuer d'une façon passagère le pouvoir précipitogène du sérum ; mais déjà le troisième ou le quatrième jour, celui-ci s'accroît et il devient plus considérable que jamais. Aux injections suivantes, il ne subira plus aucune diminution sensible, il ne deviendra que plus intense. Néanmoins l'élimination du sérum de cheval ne sera pas progressivement accélérée. Plus rapide après la deuxième injection qu'après la première, la disparition du sérum étranger ne sera pas plus prompte à la sixième ou septième inoculation qu'à la deuxième.

En résumé : Un lapin qui a déjà reçu une injection sous-cutanée ou intraveineuse de sérum antidiphtérique peut être réinoculé à différentes époques. Les modifications consécutives du sérum différent suivant le moment où a été faite la réinjection.

1° L'animal peut subir une deuxième injection avant que le sérum de cheval introduit dans son organisme par la première ne soit éliminé, avant que des précipitines ne se soient développées. Tout se passe alors comme si la quantité totale de sérum étranger inoculée en deux fois l'eût été en une seule. Le sérum de cheval n'apparaît ni plus tard, ni plus tôt. Les précipitines apparaissent à une même date.

2° La réinjection peut se faire quand les anticorps précipitogènes se sont développés et avant qu'ils n'aient disparu. En ce cas la réinjection diminue le pouvoir précipitogène pendant 48 heures. Mais celui-ci s'accroît à partir du troisième ou quatrième jour ; il deviendra plus intense qu'il n'a jamais été et il sera plus durable. Le sérum de cheval s'élimine plus rapidement qu'à la première injection ; il n'est plus décelable au bout de quatre à six jours après l'inoculation.

3° La réinjection peut être pratiquée plus tard, après la disparition des précipitines. Elle est alors suivie d'une production rapide de nouvelles précipitines. Ces anticorps surviennent du deuxième au cinquième jour qui suit la réinjection. La disparition du sérum de cheval est également précoce. Elle est constatée du troisième au sixième jour après l'inoculation. Les précipitines sont beaucoup plus abondantes après cette deuxième qu'après la première injection. Ce pouvoir précipitogène persiste généralement plus longtemps.

4° Un lapin qui a déjà été inoculé deux fois avec du sérum antidiphtérique peut recevoir une troisième injection.

Cette troisième injection peut être faite quand le sérum de l'animal a encore un pouvoir précipitogène. Elle fait alors baisser ce pouvoir pendant quarante-huit heures : mais dès le troisième jour il augmente pour devenir rapidement intense. Le sérum de cheval s'élimine vite, mais sa disparition complète n'est pas plus précoce qu'après la deuxième injection.

La troisième injection peut être faite plus tard, quand le sérum du lapin a perdu son pouvoir précipitogène. Le développement des nouvelles précipitines est précoce, mais il ne l'est pas plus qu'à la suite de la deuxième injection. L'élimination du sérum étranger est également rapide, mais sa disparition n'est pas plus hâtive à la troisième qu'à la seconde inoculation.

Le pouvoir précipitogène conféré au sérum du lapin par cette troisième injection est très intense et sa durée peut être considérable : elle peut excéder deux mois et demi.

5° Les réinjections nombreuses et fréquentes de sérum antidiphtérique faites à un lapin entretiennent dans le sérum de cet animal des précipitines. Elles deviennent très abondantes. Le pouvoir précipitogène dès la quatrième ou cinquième fois ne semble plus diminuer pendant les quarante huit heures qui suivent l'injection. Il va toujours en croissant. Néanmoins l'élimination du sérum de cheval n'est pas de plus en plus rapide. Elle devient même plus lente qu'après la seconde injection.

A la suite de réinjections, le sérum de cheval peut coexister quatre ou six jours avec la précipitine dans le sérum du lapin inoculé. La présence simultanée du sérum étranger et de son anticorps peut quelquefois être mise en évidence par un procédé très simple : une dilution au cinquième du sérum du lapin dans de l'eau physiologique provoque la formation d'un précipité quand le sérum étranger et la précipitine coexistent.

Décrivons maintenant les troubles et lésions qui se produisent chez les animaux réinjectés.

Pour l'étude analytique de ces phénomènes nous adoptons la même

division que pour l'étude que nous venons de faire des modifications sériques.

1° La réinjection peut être faite avant que le sérum étranger introduit à la première inoculation n'ait disparu, avant que les précipitines ne se soient formées. L'animal n'est pas plus incommodé à la seconde injection que lors de la première. Le liquide inoculé se résorbe bien. Le poids du lapin ne diminue pas plus vite. Jamais nous n'avons obtenu la mort de l'animal en fractionnant la dose de sérum injectée pourvu que les injections soient rapprochées les unes des autres. Il faut avoir soin que la dernière inoculation soit faite avant que le sérum introduit dans l'organisme du lapin par la première n'ait disparu.

2° Si le lapin subit la réinjection quand son sérum possède un pouvoir précipitogène plus ou moins intense, il peut survenir une série d'accidents. Tout d'abord, examinons le cas où la réinjection est intraveineuse. Deux ou trois centimètres cubes sont inoculés lentement avec toutes les précautions d'usage. Pendant un quart d'heure rien d'anormal n'est constaté chez le lapin (n^{os} 73, 75, 76, 77) ; au bout de ce temps il devient dyspnéique, l'animal se couche sur le flanc et semble avoir de la parésie du train postérieur. Ces symptômes ne durent que quelques heures au plus. Tout rentre dans l'ordre. Les jours suivants, il ne reste plus trace de ces troubles.

Mais l'injection intraveineuse peut avoir des conséquences plus graves ; elle peut entraîner la mort rapide du lapin (n^{os} 10 et 11). Elle survient alors brusquement le lendemain ou le surlendemain de la réinjection. L'autopsie en ce cas ne montre aucune lésion macroscopique des viscères. (Nous n'avons pas trouvé d'embolie pulmonaire). L'examen bactériologique du sang du cœur est négatif.

La mort peut être plus lente et survenir de dix à quinze jours après la réinjection. L'animal s'amaigrit considérablement : il perd 300 à 400 grammes. Il a de la diarrhée, son poil devient terne, hérissé et tombe. A l'autopsie aucune lésion macroscopique n'est constatée, mais tous les viscères abdominaux sont anémiés.

Si la réinjection au lieu d'être intraveineuse est sous-cutanée, la mort de l'animal sera moins rapide ; elle ne sera d'ailleurs pas constante. Elle est précédée d'un amaigrissement considérable et progressif.

3° Si nous avons attendu que les précipitines aient disparu du sang du lapin pour lui faire subir une réinjection, l'animal ne semble d'abord que peu incommodé par la nouvelle inoculation, qu'elle soit intraveineuse ou sous-cutanée ; mais au bout de quelques jours le lapin, dont l'état était très satisfaisant, s'amaigrit. Cet amaigrissement nous a surtout semblé marqué pendant les premiers jours de la réapparition des anticorps. La perte de poids est de 200 à 300 grammes, mais d'ordinaire elle se répare bientôt. Il est de règle de voir l'état général du lapin redevenir satisfaisant au bout de quelques semaines, si la réinjection a été sous-cutanée. Si elle a été faite directement dans les veines, la cachexie peut être progressive et aboutir à la mort.

4° Le lapin peut subir une troisième série d'injections de sérum anti diphtérique. Elle peut être faite quand le sérum du lapin contient encore des précipitines ou quand elles sont disparues. Elle peut être intraveineuse ou sous-cutanée.

La mort est la règle, si la réinjection est faite dans les veines quand le sérum du lapin est précipitogène. Elle survient à la suite d'une cachexie assez rapide (15 à 30 jours). Si la réinjection est pratiquée sous la peau, la mort sera plus lente.

Quand on attend pour réinoculer l'animal la disparition des précipitines de son sérum, la mort est plus inconstante. Assurément la cachexie, l'amaigrissement sont très accentués, l'animal perd tout son poil et d'ordinaire il succombe au bout de quelques semaines ; mais il peut quelquefois survivre indéfiniment.

Au niveau des points d'inoculation sous-cutanée nous n'avons jamais constaté la persistance de la plus légère induration.

5° Nos essais de réinjections nombreuses et fréquentes nous ont donné les résultats suivants : l'animal qui reçoit des doses de 2 à 6 centimètres cubes de sérum tous les cinq ou six jours, s'amaigrit considérablement, il se cachectise et meurt. Le lapin n° 19 reçoit en huit fois, 27 centimètres cubes de sérum ; avant la deuxième injection l'animal a des précipitines dans son sérum ; il en conservera jusqu'à sa mort. Elles seront de plus en plus abondantes à mesure que l'on répète les inoculations. Chaque injection est faite à six jours de la précédente. Le lapin se cachectise, s'amaigrit considérablement et meurt 54 jours

après la première injection. Les lapins n° 20, n° 21, n° 33 ont été traités d'une manière analogue. En six injections, le lapin n° 20 reçoit 24 centimètres cubes de sérum : il meurt 42 jours après la première inoculation. En sept injections le lapin n° 21 reçoit aussi 21 centimètres cubes de sérum. Il succombe au bout de 49 jours. Enfin le lapin n° 33 meurt après un mois de traitement sérique : 30 centimètres cubes lui avaient été inoculés en six fois.

Bref, les réinjections sous-cutanées de sérum antidiphtérique, répétées à des intervalles égaux et courts, d'environ six jours, faites à petites doses, provoquent chez le lapin une cachexie progressive qui le tue en moins de deux mois. Chez ces lapins les inoculations sériques entretiennent un pouvoir précipitogène intense, et, comme nous l'avons vu, malgré la présence de ces précipitines le sérum de cheval s'éliminait mal aux dernières inoculations. Aux points d'injection nous n'avons jamais constaté ni œdème, ni induration. L'autopsie de chacun de ces animaux n'a pas révélé de lésion macroscopique appréciable. Les viscères étaient seulement anémiés.

Sur trois lapins nous avons pratiqué six injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique, mais ces injections ont été faites dans des conditions autres que celles que nous venons d'énoncer. Les six inoculations sont échelonnées sur un espace de six mois. Elles sont faites à un mois l'une de l'autre. Elles n'ont eu pour résultat que de provoquer un amaigrissement notable chez l'animal pendant les jours qui suivent l'injection. Mais la perte de poids se répare, l'état général du lapin redevient satisfaisant et sa survie est indéfinie.

En résumé : la réinjection de sérum antidiphtérique chez le lapin est loin d'être inoffensive.

Elle peut provoquer soit une mort rapide en vingt-quatre ou quarante-huit heures, soit une cachexie lente, progressive, qui, en un ou deux mois se termine par la mort.

Ce résultat fatal est obtenu d'ordinaire, si la réinjection sérique est pratiquée quand l'animal possède encore des précipitines du fait de la première inoculation. La mort est plus rapide si la réinjection a été

faite par la voie intraveineuse, plus lente si l'on a choisi la voie sous-cutanée.

L'animal survit dans diverses circonstances : tout d'abord quand les réinjections sont pratiquées avant la disparition du sérum de cheval introduit dans l'organisme du lapin à la première inoculation.

Il survit d'ordinaire encore si l'on attend pour réinjecter l'animal que son sérum ait perdu son pouvoir précipitogène. En espaçant ainsi suffisamment les réinoculations on peut arriver à en faire supporter au lapin cinq ou six.

Au contraire, si ces réinjections répétées sont rapprochées, si elles entretiennent et accentuent le pouvoir précipitogène, elles entraînent une cachexie progressive et la mort en un ou deux mois.

Quand nous aurons ajouté que les plaques de gangrène cutanée des métatarses observées déjà après une seule injection ont été un peu plus fréquentes chez les animaux réinjectés,nous aurons noté toutes les particularités observées. Ces lésions nécrotiques, capables de guérir spontanément, réapparaissent d'ordinaire si l'on répète les inoculations.

CHAPITRE III

Parallèle entre les effets de l'injection et ceux de la réinjection de sérum de cheval chez le lapin. L'anaphylaxie sérique.

Les effets chez le lapin d'une première injection de sérum antidiphtérique sont très différents de ceux de la réinjection : c'est ce que démontre la lecture des deux chapitres précédents. Une seule injection de sérum de cheval antidiphtérique provoque chez le lapin quelques phénomènes morbides passagers : l'animal s'amaigrit, mais il revient rapidement à son état normal. La toxicité du sérum de cheval pour le lapin est donc réelle dès la première inoculation, mais elle est très légère. Le lapin répond à l'introduction dans son organisme de cet albuminoïde etranger toxique par la formation d'un anticorps : la précipitine. Cette précipitine est décelable au bout de sept à treize jours et elle le reste

pendant plus de deux semaines après l'injection : le sérum étranger a disparu le dixième jour après l'injection.

La réinjection provoque d'ordinaire des phénomènes plus intenses, même quand elle est pratiquée avec des doses moindres, même minimes de sérum.

Elle peut en effet entraîner la mort. Celle-ci est rapide et se produit alors en moins de quarante-huit heures, ou bien elle ne survient que plus lentement à la suite d'une cachexie progressive qui dure quelques semaines. Si l'animal ne meurt pas, son état général reste longtemps altéré. Les anticorps qui se produisent à cette nouvelle injection apparaissent dès le deuxième ou le troisième jour ; le toxique c'est-à-dire le sérum étranger inoculé s'élimine au bout de quatre à six jours. Les anticorps sont très abondants, ils sont décelables souvent pendant plus d'un mois.

Il est donc manifeste que les effets de la réinjection sérique sont plus marqués que ceux d'une première inoculation. Les phénomènes morbides sont toujours plus intenses. A une première injection, un lapin peut supporter des doses considérables de sérum sans qu'il s ensuive de troubles sérieux ; à la réinjection, une dose minime peut le tuer. Les anticorps du sérum étranger apparaissent plus tôt, ils sont plus abondants. La réaction, comme l'ont dit von Pirquet et B. Schick, est *renforcée et accélérée*. Nous ajouterons que la précipitine est décelable pendant plus longtemps et que la maladie de l'animal peut être de plus longue durée.

On a cherché à expliquer cette différence entre les effets d'une première et ceux d'une seconde sérothérapie. De prime abord on pourrait croire naturel qu'une réinjection d'une substance légèrement toxique provoquât des phénomènes plus graves que la première inoculation. Cette aggravation résulterait d'une accumulation du poison dans l'organisme. La réinjection ne ferait qu'ajouter une nouvelle dose à la dose précédemment inoculée. Cette hypothèse ne peut se soutenir pour la raison suivante : La réinjection n'a ses effets que si elle est pratiquée après l'élimination complète du sérum de cheval injecté antérieurement.

On ne peut donc mettre sur le compte d'une accumulation du toxique les phénomènes graves qui surviennent après une seconde série d'injections de sérum.

Il faut donc chercher la raison de leur intensité dans une modification de l'organisme du lapin. Une première injection de sérum prédisposerait cet animal à réagir plus fortement lors de la réinjection. L'organisme deviendrait plus sensible à l'action du sérum. Le lapin serait *anaphylactisé*.

Une question se pose alors : l'anaphylaxie sérique existe-elle chez le lapin ?

Pour répondre nous rappellerons tout d'abord les expériences fondamentales de M. Ch. Richet sur l'anaphylaxie.

Un chien reçoit par injection une dose déterminée d'un poison : l'extrait de tentacules d'actinies : cet animal résiste bien, son état général reste bon Au bout d'un certain temps une nouvelle injection est pratiquée. Elle est faite avec une dose minime. Elle entraîne la mort du chien en quelques heures.

L'effet est foudroyant. M. Ch. Richet l'explique par la « propriété curieuse que possèdent certains poisons d'augmenter au lieu de diminuer la sensibilité de l'organisme à leur action ». Cette sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison, M. Ch. Richet l'appelle « *anaphylaxie* » (ἀνά : en arrière ; φύλασσις : protection).

L'animal anaphylactisé est tué par une dose faible alors que cette même dose inoculée à un animal non injecté précédemment est à peu près inoffensive. M. Ch. Richet montre que,pour expliquer cette mort foudroyante, on ne peut invoquer ni l'état de santé de l'animal qui paraît très satisfaisant, ni l'accumulation du poison. Dans une communication faite à la Société de biologie avec M. Portier, il établit que l'anaphylaxie demande un certain temps pour apparaître. En effet si l'on pratique la deuxième injection peu de jours après la première, l'animal se comporte comme un animal neuf. Cette hypersensibilité persiste très longtemps, peut-être plus d'un an : elle s'atténuera pour disparaître ensuite. Mettons en parallèle ces résultats et nos expériences de réinjection de sérum de cheval chez le lapin.

Nous avons montré que les effets de la réinjection sérique sont beaucoup plus intenses que ceux de la première inoculation. Ils peuvent comporter la mort rapide ou lente au bout de quelques semaines à la suite d'une cachexie progressive La dose employée à la réinjection est plus

faible que la dose inoculée la première fois. Comme nous l'avons montré plus haut,ces phénomènes ne peuvent être mis sur le compte d'une accumulation de toxique. On ne peut accuser non plus le mauvais état de l'animal au moment de la réinjection.

Le lapin réinjecté d'une façon précoce, peu de temps après la première injection (ordinairement avant le dixième jour, date de la disparition du sérum de cheval),se comporte comme un lapin normal, comme un animal neuf. Il ne semble nullement hypersensible.

Une fois qu'il est anaphylactisé, le lapin le reste pendant plusieurs mois. En quelques cas nous avons pu constater la disparition de cette hypersensibilisation. Deux lapins qui, à une réinjection intraveineuse de 2 centimètres cubes de sérum, avaient fait des accidents passagers (dyspnée,convulsions, amaigrissement) purent, au bout de quatre mois, supporter une dose supérieure (4 centimètres cubes) de sérum sans en souffrir. Les précipitines, qui à la première réinjection étaient survenues dès le troisième jour, ne furent décelables que le septième à la dernière inoculation.

En somme, nous pouvons superposer assez exactement les résultats de notre expérimentation à ceux qui permirent à M. Ch. Richet d'établir la notion d'*anaphylaxie*.

« *Le lapin peut donc être anaphylactisé par et pour le sérum de cheval.* »

Cette idée a d'ailleurs été déjà émise par M. Arthus (1) et démontrée par lui. Nos résultats, s'ils ne sont pas absolument identiques aux siens, confirment néanmoins ses conclusions.

Peu après M. Arthus, MM. von Pirquet et B. Schick (2) obtinrent chez le lapin l'hypersensibilisation par le sérum de cheval.

MM. Théobald Smith (3), Otto (4), Rosenau et Anderson (5) repro-

(1) Arthus, Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *C. R. Soc. de Biologie*, 16 juin 1903. *Réunion biolog. de Marseille*.

(2) Von Pirquet et B. Schick, *Die Serumkrankheit*. Leipzig und Wien, 1905.

(3 Th. Smith,Degrees of susceptibility to diphteria toxine among guinea pigs. Transmission from parents to offspring. *Journal of med. Research.*, t. XXII, f. 3, février 1905.

(4) Otto, Le phénomène de Théobald Smith, de l'hypersensibilité vis-à-vis du sérum. *Inst. thérap. experim. Francfort. v. Lenthold Gedenkschrift*, t. I, p. 1-20.

(5) Rosenau et Anderson, A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. *Hygienic laboratory Bulletin*, n° 29, avril 1906.

duisent sur le cobaye des effets anaphylactiques à la suite de réinjections de sérum antidiphtérique ou de sérum de cheval neuf.

Ces phénomènes d'hypersensibilisation n'ont pas été seulement constatés dans l'intoxication par le poison des actinies et dans la maladie du sérum ; Strauss et Gamaleia (1), Courmont (2), Babès et Proca (3) les ont trouvés au cours d'injections de tuberculine. C'est un fait bien établi qu'un cobaye, qui d'ordinaire ne fait aucune réaction à une première injection de tuberculine, meurt d'une réinjection même pratiquée à très faible dose.

Nous ne voulons pas faire une étude historique complète de l'anaphylaxie, examiner les faits d'hypersensibilisation pour la toxine tétanique [Knorr (4)], pour la syphilis [Finger et Landsteiner (5)], pour la diphtérie [Behring et Kitashima (6)], pour la fièvre des foins [A. Wolff-Eisner (7)], pour la vaccine (Von Pirquet et B. Schick). Nous ne désirons qu'attirer l'attention sur un fait retrouvé dans la plupart des expériences qui ont servi de base à l'étude de l'anaphylaxie : *L'anaphylaxie se développe parallèlement à l'immunité.* Ces deux états absolument antagonistes coexistent dans le même organisme, chez un même animal. M. Ch. Richet n'a-t-il pas démontré que l'injection de son poison des actinies pouvait conférer au même chien à la fois l'immunité et l'hypersensibilité ? Behring et Kitashima font observer que c'est chez des chevaux, qui viennent d'être l'objet d'une longue et méthodique immunisation par des injections de toxine diphtérique, qui possèdent une grande quantité d'antitoxine dans le sang, que

(1) Strauss et Gamaleia, Recherches expérimentales sur la tuberculose. *Arch. de méd. expérimentale*, III, juillet 1899.

(2) Courmont, Etudes sur les substances solubles prédisposantes à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. *Rev. de méd.*, 1891, n° 10.

(3) Babès et Proca, Untersuchungen über die Wirkung der Tuberkelbacillen und über Gegenwirkende-Substanzen. *Zeitschrift für Hygiene*, XXIII, p. 331.

(4) Knorr, *Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus*, Marburg, 1895, p. 18.

(5) Finger et Landsteiner, *Sitzungsbericht d. Kais. Akad. d. Wiss. in Wien M. N. Klasse.*, avril 1906.

(6) Behring et Kitashima, Ueber Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. *Berl. klin. Woch.*, 11 février 1901.

(7) A. Wolff-Eisner, *Das Heufieber*. München, 1906. *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 5.

l'on observe ces phénomènes d'hypersensibilisation. Ces effets anaphylactiques qui consistent en symptômes d'empoisonnement diphtérique surviennent malgré la persistance des propriétés antitoxiques du sang. L'expérimentation sur le cobaye avec le poison diphtérique donna à ces auteurs les mêmes résultats (1).

Dans nos expériences, nous avons remarqué que les phénomènes qui traduisaient l'état d'hypersensibilisation étaient surtout nets si l'on réinjectait le lapin, quand il possédait des anticorps albumineux dans son sérum. Les effets anaphylactiques étaient marqués (mort aiguë ou cachexie rapide) si la réinjection sérique était pratiquée pendant que circulait dans l'organisme la substance précipitogène. L'hypersensibilisation ne se manifestait pas si le lapin recevait la nouvelle injection à une date très proche de la première, avant que l'anticorps précipitogène ne fût apparu ; elle n'avait que des effets peu marqués, si les précipitines étaient disparues avant la réinjection de l'animal. De nos résultats il ressort nettement qu'il existe un rapport étroit entre l'état d'anaphylaxie du lapin réinjecté et la présence d'anticorps dans son sang.

Il y a donc une relation entre l'anaphylaxie et l'immunité. Les expériences de M. Ch. Richet et de MM. Behring et Kitashima l'avaient déjà établie pour d'autres poisons.

Cette idée d'une relation entre ces deux propriétés en apparence antagonistes a été émise également par M. von Pirquet. Cet auteur désigne la modification de l'organisme de l'animal qui est anaphylactisé par le mot « allergie » (2).

Des hypothèses sont déjà émises pour expliquer la nature des phénomènes d'hypersensibilisation et la coexistence de l'anaphylaxie et de l'immunité. L'une suppose que les poisons qui produisent à la fois l'hypersensibilisation et l'immunité chez le même animal sont un mélange complexe de corps dont les uns entraînent l'immunisation, les autres l'anaphylaxie. C'est l'hypothèse de M. Ch. Richet (3) et de Wolf-

(1) Voir sur le paradoxe de Behring. E. Metchnikoff, *L'immunité*, Paris, 1901, p. 387.

(2) Von Pirquet, Allergie (ἄλλος ἔργον) (autre réaction). L'animal dont l'organisme a été modifié par une injection antérieure réagit autrement à la réinjection.

(3) Richet, De l'action de la congestine (virus des actinies) sur les lapins et de

Eisner L'autre théorie admet que les phénomènes anaphylactiques ne sont que des manifestations trop violentes de la réaction de défense. L'anaphylaxie n'est que l'exagération de la réaction que fait un sujet immunisé lors d'une nouvelle injection du poison. Cette réaction traduit la lutte de l'organisme contre le toxique : elle peut être si violente qu'elle tue l'animal. C'est l'hypothèse de Hamburger, von Pirquet et Béla Schick.

Récemment Arthus a essayé de démontrer que les accidents d'anaphylaxie sérique observés par lui chez le lapin ne dépendaient pas d'une précipitation qui se passerait *in vivo*, dans les vaisseaux. Pour cet auteur, cette précipitation ne peut pas exister. Rostoki (1), Michaelis et Oppenheimer (2), W. Tobben (3) l'avaient déjà dit, nous n'avons nous-même aucun élément à apporter dans la discussion. Nous nous permettrons seulement une critique. M. Arthus injecte par la voie intraveineuse un sérum anti-lapin à un lapin ; il constate que l'effet est nul, et en conclut que si la précipitation *in vivo* était réelle, il surviendrait des accidents. Remarquons que ces expériences reviennent à mettre quelques centimètres cubes de sérum anti-lapin en présence d'une grande quantité de sérum de lapin, de tout le sérum contenu dans l'appareil circulatoire de cet animal Or nous savons qu'*in vitro* il peut ne se produire aucun précipité dans ces conditions, nous savons que, pour obtenir un précipité abondant, il faut une plus grande quantité d'antisérum que de sérum. Si nous renversons les proportions, le précipité peut être nul. Il n'y a donc pas lieu de s'étonner que dans ces conditions la précipitation ne se produise pas *in vivo*. Nous croyons qu'il est impossible de s'appuyer sur ces résultats expérimentaux pour affirmer que la séro-anaphylaxie du lapin n'est pas en relation avec la formation d'un précipité dans son organisme.

ses effets anaphylactiques. *Soc. Biol.*, 21 janvier 1905.

De l anaphylaxie après injection de congestine chez le chien. *Soc. Biol.*, 21 janvier 1905. Des effets prophylactiques et anaphylactiques de la congestine dans le virus des actinies. *Soc. Biol.*, 20 février 1904.

(1) Rostoki *Verhandl. der physiol. med. Gesellsch. zu Würzburg.* N. F. Bd 35.

(2) Michaelis et Oppenheimer, Mittheilungen ber Eiweiss Pracipitine. *Verhandl. der Berlin, physiol. Gesellsh.* In *Arch. für Anat und Physiol abth.*, 1902.

(3) Von Tobben, *Ueber den Nachweiss der Bildung der Präzipitine im Thierkörper.* Thèse de Doctorat, Würzburg, 1904.

Nous n'avons nous-même aucune hypothèse personnelle à proposer. Nous pensons seulement que les rapports de l'anaphylaxie et de l'immunité peuvent être étudiés avec fruit si l'on se sert d'un poison facilemen décelable dans l'organisme et ayant un anticorps commode aussi à mettre en évidence. Les substances albuminoïdes et les sérums en particulier sont de cet ordre.

II. — ÉTUDE CLINIQUE

Deux des effets connus de l'injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique chez l'enfant sont l'apparition d'accidents cutanés ou douloureux et des modifications biologiques du sérum du sujet injecté. Nous nous proposons de déterminer les rapports précis qui peuvent exister entre ces deux ordres de phénomènes.

Tous les accidents consécutifs à l'injection sérique ne sont pas d'ailleurs imputés à ce procédé thérapeutique. Notre historique a relaté les discussions soulevées à ce sujet à la Société médicale des hôpitaux, nous avons également donné les opinions émises par différents auteurs sur les classifications des accidents qui suivent les injections de sérum.

Les accidents du sérum doivent être divisés en deux groupes : les uns se produisent dans les premiers jours qui suivent l'injection ; les autres sont tardifs. Les premiers sont les malaises immédiats, la rougeur locale et la fièvre, l'urticaire, les érythèmes localisés et fugaces, les arthralgies. Le second groupe comprend l'érythème marginé aberrant, l'érythème morbilliforme généralisé fébrile et l'érythème scarlatiniforme.

Les malaises, la rougeur locale apparaissent dans les premières heures. L'urticaire survient en général du cinquième au neuvième jour. Cette éruption sérique peut être considérée comme un type d'érythème ortié. Elle est formée de papules larges, d'abord aplaties et rouges, puis blanches et saillantes. La plaque évolue en quelques heures ; l'urticaire peut être légère ou généralisée, fébrile ou apyrétique. Elle est prurigineuse. Elle peut gagner les muqueuses, le larynx par exemple.

Les érythèmes partiels affectent diverses formes : tantôt maculeuses, tantôt papuleuses. Ils peuvent revêtir l'aspect d'un fin pointillé ou de plaques rouges non saillantes et irrégulières. Ces érythèmes ne se généralisent jamais. Ils s'accompagnent quelquefois d'éléments ortiés. En règle générale ils surviennent du cinquième au dixième jour. A côté

de ces deux types d'accidents cutanés, il faut placer les arthralgies et les myalgies, manifestations fugaces et mobiles.

Ce groupe d'accidents sérothérapiques a toujours été considéré par tous les auteurs comme réellement imputable au sérum.

L'érythème marginé aberrant, appelé à tort érythème polymorphe, a été l'objet de la part de M. Marfan et de nous d'une étude récente (1). Nous avons, M. Marfan et nous, vu cet érythème survenir chez des sujets sains injectés avec du sérum antidiphtérique. Cet érythème évolue suivant un processus toujours identique.

Il débute par une macule rouge ; cette macule s'élargit et son centre blanchit si bien que l'élément éruptif a pris la forme d'une couronne, d'un anneau. Les couronnes ainsi formées se fusionnent entre elles par leurs bords, se brisent, l'éruption prend un caractère polycyclique et dessine une série d'arabesques entrecroisées. Cet érythème peut à sa phase maculeuse avoir tous les caractères d'un érythème morbilliforme et simuler une rougeole. Il peut enfin succéder à une urticaire. Cette éruption apparaît du dixième au treizième jour après la première injection sérique.

L'érythème morbilliforme survient vers la même époque, du dixième au quinzième jour. Il a de la rougeole l'élément éruptif, mais il peut n'en avoir ni la distribution ni la généralisation systématique. Il est fébrile et il n'est pas accompagné d'œnanthème. Au début de nos recherches, à la suite d'observations incomplètes, nous étions tenté de faire rentrer tous ces cas d'érythèmes simulant plus ou moins une rougeole dans un type bien défini, l'érythème morbilliforme. Mais à l'heure actuelle nous avons acquis la conviction que beaucoup de ces érythèmes morbilliformes ne sont qu'une première phase de l'érythème marginé aberrant.

Depuis que nous avons l'attention attirée, nous avons vu tous les érythèmes morbilliformes se transformer plus ou moins en érythèmes marginés. La macule morbilleuse peut s'étaler, prendre la forme d'un anneau, sans pour cela réaliser le type parfait de l'élément de l'érythème marginé. La transformation a été incomplète, mais il n'en est pas

(1) Marfan et Lemaire, L'érythème marginé aberrant. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, janvier 1907.

moins logique de rattacher ces éruptions morbilliformes à l'érythème marginé aberrant.

Sous le nom d'érythème morbilliforme,il est encore décrit une éruption formée d'éléments divers : éléments morbilliformes, placards scarlatiniformes, éléments maculeux,papuleux. Cette éruption bien connue avant la sérothérapie (Hutinel et Mussy) mérite pour nous le nom d'*érythème polymorphe septique.*

L'éruption scarlatiniforme survient aussi du dixième au quinzième jour après la première injection. Elle est difficile à diagnostiquer d'avec la scarlatine : aucun signe certain n'existe entre les deux manifestations morbides.

Pour l'étude des relations qui peuvent exister entre les accidents sériques et les modifications du sérum sanguin du sujet injecté, nous avons fait porter nos recherches sur toutes les manifestations cliniques consécutives à l'injection de sérum.

Profitant des enseignements de l'expérimentation, nous avons divisé cette étude clinique en deux parties : les effets de l'injection et ceux de la réinjection.

CHAPITRE PREMIER

Étude des effets sur l'homme et en particulier sur l'enfant d'une première injection de sérum antidiphtérique.

L'injection de sérum antidiphtérique chez l'enfant provoque, comme nous l'ont appris nos prédécesseurs, une modification dans le sérum sanguin.

Le sérum de cheval pénètre dans la circulation et peut être mis en évidence dans le sang du sujet. Au bout de quelque temps il n'est plus décelable. Le sérum de l'enfant peut acquérir alors la propriété de donner un précipité, quand il est mis en contact avec du sérum antidiphtérique ou avec du sérum de cheval neuf. On dit que le sérum de l'enfant injecté contient des précipitines, une substance précipitogène.

D'autre part on voit fréquemment chez ce sujet inoculé apparaître les exanthèmes dont nous avons plus haut esquissé la description.

Les accidents cutanés ou douloureux imputables à l'injection de sérum ne sont pas constants.

Les cliniciens sont d'accord pour dire qu'ils existent dans 14 0/0 des cas seulement. Ce chiffre est celui que fournit la statistique du pavillon.

Les modifications biologiques, l'apparition d'une substance précipitogène dans le sérum de l'enfant inoculé ne sont pas non plus constantes.

Chez tous les enfants injectés au sérum antidiphtérique nous avons pu toujours déceler dans leur sang la présence de sérum de cheval. Ce sérum étranger apparaît dans le torrent circulatoire dès les deux premières heures. (Il nous a été possible dans un cas récent de le constater un quart d'heure après l'inoculation) Il est alors à l'état de traces. Il augmente rapidement et il est abondant au bout de vingt-quatre heures. Ce sérum de cheval est décelable dans le sang de l'enfant pendant un temps variable. Sa présence a une durée minima de dix jours, une durée maxima de cinquante et un jours.

Ce sérum étranger peut disparaître de l'organisme de l'enfant sans que le sérum de celui-ci ait acquis la propriété de précipiter. Nous noterons que c'est dans ce cas d'absence de précipitine que la persistance du sérum de cheval est de plus longue durée. Nos recherches qui portent sur trente-huit sujets nous permettent d'affirmer que chez les enfants dont le sérum ne sera pas précipitogène, le sérum étranger persiste de trois à quatre semaines. Au contraire quand des précipitines se forment, le sérum de cheval disparaît d'une façon plus précoce, en moyenne vers le dix-septième jour. Pendant un laps de temps de quatre à dix jours, il coexiste dans le sang de l'enfant avec la précipitine. Celle-ci disparaît au bout d'un temps très variable, qui excède d'ordinaire quinze jours.

Insistons sur ce fait : *l'apparition des précipitines chez l'enfant est inconstante.* Cela ne nous surprend point Si l'étude expérimentale du phénomène de précipitation chez le lapin nous a appris que ce phénomène est constant chez cet animal, nous savons qu'il existe des exceptions à ce phénomène chez d'autres espèces. Le cobaye, par exemple,

réagit d'une façon très irrégulière à l'injection du sérum d'un animal d'espèce très différente, comme le cheval ; de plus le phénomène de la précipitation peut être dans certains cas si discret qu'il est très difficile pour nous de l'apprécier. Bref la production de précipitine après l'injection de sérum de cheval, même en quantité abondante, est inconstante chez l'homme, inconstante comme le sont les accidents sérothérapiques.

Poursuivant nos recherches, la première question à résoudre est celle-ci : La précipitine peut-elle exister dans le sang chez un sujet qui n'a pas d'accident de sérum ? Cette constatation, si elle est négative, nous permettra d'entrer dans la pathogénie de la maladie du sérum.

Francioni (1) le premier fait des examens dans le but de rechercher la présence de précipitine chez des sujets n'ayant pas d'accidents sérothérapiques. Il dit avoir trouvé dans quatre cas des précipitines en l absence de phénomènes éruptifs. Son travail ne contient aucune indication concernant le nombre de fois où il a pratiqué ces recherches. MM. Marfan (2), Rovere (3) et Le Play examinent le sang de quatre sujets injectés au sérum n'ayant pas eu d'accidents sériques (Cas 16, 18, 19, 20 du mémoire). Ils ne trouvent pas trace de précipitines. Nous avons examiné trente-huit malades du pavillon de la Diphtérie, nous les avons suivis pendant un temps qui varie de trois à cinq semaines ; ces enfants n'ont jamais fait d'accident sérique, jamais nous n'avons trouvé de précipitines chez eux. Nous avons pu suivre dans leur sérum la disparition du sérum de cheval ; aucun anticorps précipitogène n'est apparu. Notre technique ne nous a pas permis d'en révéler une trace.

Bref nous croyons pouvoir affirmer *que la précipitine est toujours absente chez l'enfant qui n'a pas présenté d'accidents sérothérapiques.*

Le second terme du problème est le suivant :

Si les anticorps précipitogènes n'existent pas en l'absence d'accidents

(1) Francioni, La malattia da Siero. *Lo Sperimentale*, 1904, p.767.

(2) Marfan, *Leçons cliniques sur la Diphtérie*, Paris, 1905 ; Marfan, et Le Play, Recherches sur la pathogénie des accidents sérothérapiques. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 24 mars 1905.

(3) Rovere, Sur la présence de précipitines dans le sang de sujets atteints d'accidents consécutifs à des injections de sérum antidiphtérique. *Arch. gén. méd.*, 7 février 1905.

sériques, toutes les manifestations cliniques imputées à l'injection de sérum antidiphtérique s'accompagnent-elles d'apparition de précipitines dans le sang de l'individu inoculé ?

Hamburger et Moro (1) firent leurs recherches sur ce point à la clinique du professeur Escherich. Leurs sujets sont des malades qui reçoivent des injections de sérum antistreptococcique de Moser. Les quantités de sérum inoculé varient de 100 à 250 centimètres cubes. Trois malades seulement ont été examinés, ils ont eu tous les trois des accidents sériques : dans deux cas la précipitine est présente en abondance, dans le troisième elle est douteuse.

M. Francioni a trouvé dans vingt-quatre cas d'accidents sériques consécutifs au traitement antidiphtérique des précipitines dans le sang et examina le sérum de cinquante malades environ.

MM. Von Pirquet et B. Schick ont recherché la présence des anticorps précipitogènes chez huit malades qui ont, à la suite d'injections de sérum de Moser, présenté des accidents sériques. Six de leurs examens sont positifs, deux négatifs.

MM. Marfan, Rovere et Le Play ont publié dix-neuf observations d'accidents consécutifs aux injections de sérum antidiphtérique. Le sérum de six de ces malades précipitait le sérum de cheval.

Après la publication de leur mémoire, MM. Marfan et Le Play firent encore quelques recherches. Ces observations inédites sont au nombre de six. Ce sont six urticaires. Sur ces six malades deux ont eu un sérum précipitogène. Ces auteurs tendent à admettre que le sérum de sujets atteints d'accidents sériques comme l'urticaire présentent des précipitines.

Nous avons personnellement étudié 44 malades atteints d'accidents sériques, soit d'érythèmes, soit d'arthralgies. Pour cette étude, nous n'avons tout d'abord fait aucune sélection parmi les manifestations consécutives à l'injection de sérum ; nous n'avons pas limité nos recherches aux accidents réputés vraiment sériques, celles-ci ont porté aussi bien sur les urticaires que sur les érythèmes morbilliformes ou scarlatini-

(1) Hamburger et Moro, Ueber die biologische nachweisbaren Veranderungen des menschlichen Blutes nach der Serum injection. *Wien. klin. Woch.*, 1903, n° 15

formes. Mais nous avons eu soin de bien déterminer le caractère clinique de l'accident de sérum, de spécifier son intensité, sa date d'apparition, les affections secondaires qui peuvent l'accompagner. Les accidents post-sériques sont divisés suivant la classification clinique que nous avons adoptée au début de ce chapitre :

L'urticaire forme un premier groupe; l'éruption marginée aberrante, le deuxième ; les éruptions morbilliformes généralisées fébriles que nous rattachons à la précédente, le troisième ; les érythèmes maculeux en plaques localisés et non fébriles constituent le quatrième groupe ; les éruptions scarlatiniformes, le cinquième. Enfin nous ajoutons les cas d'arthralgies et de myalgies sériques.

Pour chacune de nos observations nous notons le nom, l'âge du malade, la date de l'injection de sérum et la quantité injectée, la date, la nature, l'intensité et la durée de l'accident sérothérapique, l'apparition et la durée des précipitines, la marche de l'élimination du sérum de cheval.

Urticaires.

Vaegl. Lucien, 2 ans. Injection de sérum : 20 centimètres cubes le 6 décembre 1905. Urticaire généralisée, intense, fébrile le 11 et le 12 décembre. La précipitine apparaît le 12 décembre. Le sérum de cheval est encore présent les 12 et 17 décembre, jour de la sortie.

Chal. Edouard, 3 ans. Injection de sérum : 10 centimètres cubes le 21 novembre 1905. Urticaire généralisée intense fébrile les 2, 3, 4 décembre. La précipitine apparaît le 3 décembre, persiste encore le 7 décembre, jour de la sortie. Le sérum de cheval est encore abondant à cette date.

Chal. Marcelle, 5 ans. Injection de sérum : 10 centimètres cubes le 9 novembre 1905. Urticaire généralisée, intense, fébrile les 15 et 16 novembre. La précipitine n'est décelable que le 28 novembre, elle persiste encore le 7 décembre à la sortie. Le sérum de cheval ne disparaît que le 5 décembre.

Hemm. Georges, 7 ans. Injection de sérum : 90 centimètres cubes du 2 au 6 septembre 1905. Urticaire généralisée mais d'intensité moyenne, peu confluente, peu fébrile le 29 septembre. La précipitine n'apparaît que le 3 octobre, elle disparaît le 11 octobre. Le sérum de cheval disparaît le 3 octobre.

Assel. Marie, 4 ans. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 13 et 15 décembre 1905. Urticaire généralisée très intense, fébrile les 20, 22, 23 décembre. La précipitine est présente les 21 et 26 décembre à l'époque de la sortie de l'enfant. Le sérum de cheval n'est plus qu'en traces le 26 décembre.

Penk. Pierre, 3 ans. Injection de sérum : 30 centimètres cubes le 14 août

1906. Urticaire généralisée, intense mais non fébrile les 21, 22 et 23 août. La précipitine apparaît le 23 août ; le 30 août à la sortie de l'enfant, elle existe encore. Le sérum de cheval ne disparaît que le 30 août.

Touri. Louis, 4 ans. Injection de sérum : 50 centimètres cubes les 22 et 23 janvier 1906. Urticaire intense, généralisée, fébrile les 2, 3, 4 février. Le 7 février, la précipitine apparaît, elle est abondante le 9, et n'est plus qu'en traces le 11 à la sortie de l'enfant. Le sérum de cheval a disparu le 11 février.

Mar. Paul, 7 ans. Injection de sérum. 40 centimètres cubes les 30 et 31 janvier 1906. Urticaire généralisée, intense du 5 au 8 février. Le 7 février la précipitine apparaît, elle est très abondante le 9 février. Le sérum de cheval disparaît le 9 février. Sortie de l'enfant le 12 février.

Virlow. Albert, 10 ans. Injection de sérum : 30 centimètres cubes le 8 août 1905. Le 14 août, urticaire légère qui ne dure que 24 heures. Absence de précipitine du 14 au 25 août (sortie de l'enfant).

Ad. André, 3 ans. Injection de sérum : 10 centimètres cubes le 28 août 1906. Le 13 septembre, urticaire assez intense, étendue aux cuisses, aux bras, à la face. Œdème des paupières. Cette éruption dure à peine 24 heures, elle est fébrile : 39°8. La précipitine n'est pas décelable dans les jours qui suivent. Le sérum de cheval existe encore à la sortie de l'enfant le 28 septembre.

Bouesn. Julien, 5 ans. Injection de sérum : 20 centimètres cubes le 2 juin 1905. Le 15 juin, urticaire d'intensité moyenne, peu confluente, disséminée sur les membres supérieurs, inférieurs et le thorax. L'éruption ne dure que 36 heures. La précipitine n'apparaît pas les jours suivants dans le sang de l'enfant.

Rich. Joseph, 4 ans 1/2. Injection de sérum : 30 centimères cubes les 3 et 4 juin 1905. Le 7 juin, urticaire abdominale qui disparaît le 8. Les 11 et 12 juin, urticaire généralisée mais non confluente. La précipitine recherchée depuis le 9 juin n'a pu être décelée pendant les jours suivants.

Comp. Paul, 2 ans. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 25 et 26 novembre 1905. Urticaire du tronc et des membres, peu confluente, non fébrile le 7 décembre. La précipitine recherchée les 8, 12, 15 décembre (jour de sortie de l'enfant) ne peut être décelée. Le sérum de cheval est encore présent à la sortie de l'enfant.

Ham. Fernand, 3 ans. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 8 et 11 novembre 1905. Le 21 novembre, urticaire du tronc et de la partie supérieure des cuisses, apyrétique, d'une durée de 30 heures. La précipitine n'est pas décelable jusqu'à la sortie de l'enfant (26 novembre). Le sérum de cheval est très abondant encore ce jour-là.

Simo. Odette, 2 ans. Injection de sérum : 10 centimètres cubes le 24 août 1905. Les 6 et 7 septembre, éruption d'urticaire intense, généralisée. Œdème des paupières et des mains. Fièvre : 38° à 39°6. La précipitine est absente jusqu'à la sortie de l'enfant, 10 septembre. Le sérum de cheval est encore présent à ce jour-là.

Darb. Georges, 11 ans. Injection de sérum : 100 centimètres cubes les 1er, 2 et 3 décembre 1905. Urticaire discrète, intermittente du 6 au 13 décembre. La précipitine recherchée du 8 au 21 décembre ne peut être décelée. Le sérum de cheval disparaît le 21 décembre.

Elu. Raoul, 4 ans. Injection de sérum : 20 centimètres cubes le 25 septembre 1905. Le 1er octobre légère urticaire apyrétique, sur l'abdomen et les cuisses. La précipitine n'est pas décelable jusqu'à la sortie de l'enfant (7 octobre). Le sérum de cheval disparaît le 7 octobre.

Pari. Marcelle, 5 ans. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 9 et 10 février. Légère urticaire fugace et non fébrile le 20 février. La recherche des précipitines pratiquée du 20 au 27 février (jour de sortie de l'enfant) reste négative. Le sérum de cheval est encore présent à la sortie.

Erythèmes marginés aberrants.

Lat. Marguerite, 7 ans. Injection de sérum : 70 centimètres cubes les 5, 6 et 7 juin 1905. Le 19 juin, érythème marginé aberrant pur qui évolue jusqu'au 23 juin. Arthralgies et myalgies le 20 juin. Absence de précipitine qui est recherchée les 24 et 28 juin (jour de la sortie de l'enfant).

Perr. Henri, 6 ans. Injection de sérum : 80 centimètres cubes les 29, 30 et 31 juillet 1906. Le 10 août, érythème marginé aberrant pur qui persiste jusqu'au 12 août. Les précipitines sont présentes le 18 août. Le sérum de cheval n'est plus qu'en traces ce jour-là.

Bourg. André, 2 ans 1/2. Injection de sérum : 20 centimètres cubes le 24 avril 1906. Le 7 mai, érythème marginé aberrant pur qui persiste jusqu'au 9 mai. Du 9 au 15 mai la recherche des précipitines reste négative. Le 15 mai à la sortie le sérum de cheval n'est plus qu'en traces.

Ganm. Renée, 4 ans. Injection de sérum : 60 centimètres cubes les 24, 25 et 28 avril 1906. Le 5 mai, érythème marginé aberrant pur qui ne disparaît que le 9 mai. La précipitine n'a pas été décelable. Le sérum de cheval n'est plus qu'en traces à la sortie de l'enfant.

Ban. Marie, 3 ans. Injection de sérum : 80 centimètres cubes les 29, 30 mai, 1er et 2 juin. Le 7 juin urticaire, dont les éléments sont confluents sur les membres supérieurs et inférieurs. Le 8 juin l'urticaire a disparu. Le 12 juin, érythème marginé aberrant généralisé, pur. Le 9 juin les précipitines sont en traces, elles sont abondantes le 12 juin.

Ren. Gustave, 2 ans. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 2, 3, 4 août 1905. Le 11 août, urticaire légère et fugace qui disparaît le 12. Le 15 août érythème ortié généralisé, fébrile qui se déforme et prend le 16 août le type d'un érythème marginé aberrant. Arthralgies du 12 au 18 août. Disparation de toute éruption le 17 août. Les précipitines apparaissent le 16 août.

Roug. Albert, 4 ans. Injection de sérum : 20 centimètres cubes le 11 mars 1906. Le 15 mars urticaire abdominale qui se généralise à tout le corps et devient intense les 16, 17, 18 mars. Le 19 mars, déformation des éléments ortiés qui prennent l'aspect d'éléments marginés circinés. Le

20 mars toute l'éruption sérique a l'aspect d'un érythème marginé aberrant. Le 20 mars, la précipitine est présente, le sérum de cheval également. Lors d'une réinjection,le 27 mars le sérum de cheval est encore présent à l'état de traces, la précipitine est abondante.

Chat. Lea, 1 an 1/2. Injection de sérum : 20 centimètres cubes le 9 octobre 1905. Le 20 octobre, érythème maculeux. Le 23, urticaire. Le 23, 24 et 25 octobre l'érythème prend nettement le caractère marginé aberrant. La précipitine n'apparaît que le 26 octobre. Le sérum de cheval n'est plus qu'à l'état de traces ce jour-là.

Raq. Denise, 2 ans. Injection de sérum : 30 centimètres cubes le 20 août 1906. Le 25 août, urticaire d'intensité moyenne. Le 27 août, une partie des éléments ortiés se déforment et prennent l'aspect circiné-marginé. La précipitine recherchée jusqu'au 4 septembre ne peut être décelée.Le sérum de cheval est encore en traces à cette date.

Gomb.Gustave, 2 ans. Injection de sérum : 60 centimètres cubes les 3 et 4 mai. Du 14 au 17 mai, urticaire généralisée, intense ; le 17 mai, déformation des éléments ortiés qui le 19, ont tous l'aspect d'éléments polycycliques circinés. Le 22 mai, l'érythème s'efface. La précipitine n'a pas été décelable ni pendant, ni après l'accident sérique.

Ba. Félix, 5 ans. Injection de sérum : 70 centimètres cubes les 3,4 et 5 août 1906. Le 18 août, érythème morbilliforme. Le 19 août, les éléments éruptifs prennent des contours polycycliques. L'érythème réalise le type marginé aberrant, l'éruption disparaît le 22 août. Le 20 août la précipitine est très abondante. Elle persiste encore le 4 septembre lors d'une réinjection. Le sérum de cheval n'a pas non plus disparu le 4 septembre.

Ren. Pierre, 2 ans. Injection de sérum : 50 centimètres cubes les 14 et 15 octobre 1905. Le 29 octobre, érythème morbilliforme qui le 30 octobre prend le type marginé aberrant. Le 31 octobre, arthralgies légères. Disparition de l'érythème le 1er novembre. Le sérum de l'enfant examiné du 29 octobre au 11 novembre ne contient pas de précipitine. Le sérum de cheval est encore en traces le 11 novembre, jour de la sortie.

Fouq. Roger, 3 ans. Injection de sérum : 60 centimètres cubes les 21 et 22 mai 1906. Le 6 juin, éruption morbilliforme qui le 8 juin prend un type marginé-circiné. L'érythème disparaît le 9 juin. Du 11 au 17 juin les précipitines recherchées ne sont pas décelées. Le sérum de cheval est encore en traces le jour de la sortie de l'enfant (17 juin).

Erythèmes morbilliformes

(que nous rattachons à l'érythème marginé aberrant).

Les observations d'éruption morbilliforme qui suivent ne concernent que des cas d'érythème marginé à évolution incomplète. L'élément maculeux n'y a pas subi la transformation en éléments polycycliques.

Caudr. Alfred, 4 ans 1/2. Injection de sérum de 50 centimètres cubes du 27 au 30 novembre 1905.Le 10 décembre, érythème morbilliforme localisé

aux genoux, à la face postérieure des avant-bras ; fièvre élevée. Le 11, généralisation de l'érythème au tronc et à toute la surface cutanée des membres. La précipitine présente le 12 décembre est encore constatée le 22 décembre. Le sérum de cheval abondant le 12 n'est plus qu'en trace le 22 décembre. Coexistence d'une pyodermite et d'une légère broncho-pneumonie.

Quint. Léa, 3 ans. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 7 et 8 décembre 1905. Erythème morbilliforme le 22 décembre. Le 25 décembre, du purpura remplace quelques éléments morbilliformes. La précipitine absente le 25 et le 24 décembre, n'apparaît que le 26. Le sérum de cheval est encore abondant le 26 décembre. Aucune infection secondaire concomitante.

Laïs. Augustine, 3 ans. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 15 et 16 décembre 1905. Erythème morbilliforme le 29 décembre, érythème fébrile, généralisé qui persiste jusqu'au 1er janvier. La précipitine est absente le 30 décembre. Sa recherche est infructueuse jusqu'à la sortie de l'enfant : 5 janvier. Le sérum de cheval a disparu ce jour-là. Aucune infection secondaire concomitante.

Mor. Marie, 4 ans. Injection de sérum : 60 centimètres cubes les 2 et 5 septembre 1906. Le 17 septembre, érythème morbilliforme fébrile, généralisé à tout le corps qui ne s'éteint que le 21 septembre. Les précipitines sont abondantes dans le sérum de l'enfant le 21 septembre, elles sont encore présentes le 26, quand on fait une réinjection. Le sérum de cheval existe encore le 26 septembre. Aucune infection secondaire concomitante.

Erythèmes partiels, localisés, non fébriles (maculeux ou en plaques).

Frais. Marguerite, 2 ans. Injection de sérum : 30 centimètres cubes les 17 et 18 novembre 1905. Le 1er décembre, érythème maculeux sur la face antérieure et antéro-externe des jambes, en plaques sur le tronc. La précipitine ne peut être décelée du 1er au 6 décembre. Le sérum de cheval est sur le point de disparaître le 6 décembre.

Ven. Louis, 5 ans. Injection de sérum : 30 centimètres cubes les 25 et 26 août. Le 10 septembre, érythème maculeux sur les genoux, les coudes et les fesses. La précipitine recherchée du 10 au 18 septembre ne peut être décelée. Le sérum de cheval a disparu le 18 septembre.

Erythèmes scarlatiniformes.

Guilb. Yves, 21 mois. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 23 et 24 octobre 1905. Eruption scarlatiniforme ne prenant pas la face, prédominante aux aines et aux aisselles. Légère desquamation de la langue. L'érythème à peine fébrile (38°5) persiste jusqu'au 2 novembre. Le 9 novembre, érythème en plaques sur les bras. La recherche de la précipitine pratiquée le 30 octobre, les 2, 6, 14, 18, 22 novembre est négative. Le sérum de cheval disparaît le 22 novembre.

Loch. Henri, 5 ans 1/2. Injection de sérum : 40 centimètres cubes les 27, 28, 29 octobre 1905. Eruption scarlatiniforme ne prenant pas la face, prédominante aux aisselles et aux aines le 8 novembre. Légère desquamation de la langue. L'éruption persiste jusqu'au 14 novembre. Le maximum thermique (39°1) est le 2e jour de l'éruption. La précipitine recherchée les 10, 14, 17, 20, 28 novembre, 4 et 8 décembre ne peut être décelée. Le sérum de cheval disparaît le 4 décembre.

Peyr. Louise, 5 ans. Injection de sérum : 50 centimètres cubes les 3 et 4 novembre 1905. Le 14 novembre, éruption scarlatiniforme ne siégeant pas à la face, prédominante aux aisselles et aux aines. Légère desquamation de la langue. Le maximum thermique est de 38°1 (14 novembre). L'éruption s'éteint le 17 novembre. Un examen du sérum de l'enfant pratiqué le 17 et le 19 novembre (jour de la sortie de l'enfant) ne décèle pas la présence de précipitine. Le sérum de cheval est très abondant à la sortie.

Guill. Paul, 4 ans. Injection de sérum : 90 centimètres cubes les 7, 8, 9, 10 décembre. Le 13 décembre, érythème scarlatiniforme sur le thorax et les cuisses, prédominant aux aisselles et aux aines. Langue très dépouillée et rouge. L'éruption dure 3 jours. L'enfant meurt le 16 décembre. Avant sa mort la recherche des précipitines pratiquée le 15 reste négative. Le sérum de cheval est présent.

Lap. Marguerite, 2 ans. Injection de sérum : 20 centimètres cubes le 25 novembre 1905. Le 4 décembre, érythème scarlatiniforme sur le tronc et les membres inférieurs, prédominant aux aines et aux aisselles. La langue n'est pas desquamée. L'érythème scarlatiniforme persiste pendant 3 jours. Le 5 décembre, il se complique d'urticaire abdominale. La précipitine n'apparaît que le 18 décembre. Elle est encore présente le 21, jour où le sérum de cheval disparaît.

Arthralgies et myalgies.

Vall. Emile, 14 ans. Injection de sérum : 30 centimètres cubes le 13 octobre 1905. L'enfant fait le 20 octobre une éruption typique de scarlatine, l'éruption épargne la face, la langue est framboisée, une angine pultacée provoque de la dysphagie pendant 48 heures. Du 21 au 26 octobre, l'enfant a des arthralgies violentes et une myalgie sacro-lombaire. L'examen sérique pratiqué le 21 octobre ne montre que la présence de sérum de cheval. Les précipitines n'apparaissent que le 25 octobre, elles sont très abondantes le 30 octobre et elles persistent jusqu'au 17 novembre. Le sérum de cheval n'est plus qu'en traces le 25 octobre, il disparaît le 30 octobre.

Sch. Marie, 5 ans 1/2. Injection de sérum : 30 centimètres cubes le 2 décembre 1905. Du 16 au 18 novembre l'enfant est prise d'arthralgies légères, fugaces du poignet, des genoux, de myalgies des muscles du mollet, du triceps crural. La précipitine dont la recherche est faite jusqu'à la sortie de l'enfant (21 décembre) n'est pas décelée. Le sérum de cheval n'est plus qu'en traces ce jour de la sortie.

Un coup d'œil jeté sur l'ensemble de ces observations nous montre que sur *44 cas d'accidents consécutifs à la première série d'injections de sérum*, *19 se sont accompagnés de la production d'anticorps précipitogènes*.

Dans près de la moitié des cas les accidents sériques consécutifs à une première injection s'accompagnent donc de formation de précipitines dans le sang. Mais ce pourcentage grossier peut induire en erreur. En effet parmi ces manifestations morbides, il existe des accidents de natures, très diverses. Les uns, certainement, relèvent de l'injection de sérum et d'elle seule, d'autres sont moins sûrement sériques, d'autres enfin doivent reconnaître pour cause l'infection secondaire. Aussi est-il nécessaire d'essayer de faire un pourcentage pour chacune de ces variétés cliniques de la maladie du sérum.

Francioni a songé à cet essai de classification, mais son mémoire ne contient aucun détail sur ce point.

M. Marfan a insisté sur la nécessité de classer les accidents imputés au sérum pour interpréter d'une manière judicieuse les résultats des examens du sang. Dans les mémoires publiés en collaboration avec MM. Le Play et Rovere nous trouvons onze cas d'urticaire : quatre de ces malades ont des précipitines dans leur sang. Ils n'ont examiné qu'un seul cas d'érythème marginé : ils y ont noté l'absence de précipitines. Le mémoire ne contient qu'un seul cas d'érythème maculeux ; ni l'un ni l'autre de ces malades n'a d'anticorps précipitogènes dans son sérum. Chez quatre sujets atteints d'érythème scarlatiniforme, ces auteurs n'ont pas trouvé de précipitine.

Examinons maintenant nos résultats :

Sur **18** cas d'urticaires, **8** ont été positifs, **10** ont été négatifs. Huit malades ont eu dans leur sérum des précipitines. Le sérum des dix autres sujets n'en a jamais contenu.

Nous n'avons pu examiner que deux enfants atteints d'érythèmes maculeux localisés non fébriles La substance précipitogène n'est pas apparue dans leur sérum.

Nous avons observé **13** cas d'érythèmes marginés aberrants, **6** fois ous avons décelé la précipitine.

Sur **4** érythèmes morbilliformes généralisés fébriles, **3** fois le sérum du sujet a eu des propriétés précipitogènes.

Les érythèmes scarlatiniformes que nous avons étudiés sont au nombre de **5**. Le sérum de **1** seul de ces malades avait acquis la propriété de précipiter le sérum antidiphtérique.

Sur **2** cas d'arthralgies et myalgies, **1** fois les anticorps précipitogènes furent présents.

Tous ces chiffres demandent une interprétation. Nous essaierons cette interprétation en nous aidant des renseignements que peut nous fournir la clinique en chaque cas particulier.

Parmi nos dix-huit observations d'érythèmes ortiés, huit concernent des malades qui ont eu des précipitines dans leur sang. Chez ces derniers malades l'éruption a été intense, généralisée et fébrile, l'éruption a souvent duré trois jours ; il n'y a qu'une seule exception à faire pour l'enfant Hemm. Georges : son urticaire bien que généralisée a été peu confluente. Les dix sujets dont le sérum n'a pas acquis la propriété précipitogène n'ont eu qu'un érythème ortié passager, peu intense, souvent discret et apyrétique.

Nos deux cas d'érythèmes maculeux localisés ont été négatifs en ce qui concerne la recherche des précipitines. Ces accidents sériques ont été discrets, peu marqués, éphémères, et non fébriles.

Parmi le groupe des érythèmes marginés aberrants, nous avons distingué trois variétés cliniques. Dans l'une, l'érythème est pur, il prend très rapidement son aspect polycyclique. Dans l'autre, l'érythème marginé est précédé d'un érythème morbilliforme capable de simuler pendant 48 heures une rougeole. Dans la troisième, l'érythème marginé circiné dérive d'une éruption ortiée : les éléments ortiés et circinés se mélangent.

Dans cinq cas d'érythèmes circinés purs, deux fois nous avons constaté l'existence des précipitines. Sur cinq cas d'éruption circinée ortiée le sérum du sujet posséda trois fois des anticorps précipitogènes.

Sur trois observations concernant des enfants qui ont un érythème circiné consécutif à un érythème morbilliforme, l'une nous montre l'existence de précipitines dans le sérum du sujet injecté.

Parmi les quatre enfants qui ont eu comme accident sérothérapique

un érythème morbilliforme, éruption que nous rattachons à l'érythème marginé aberrant, un seul n'a pas eu de précipitine dans son sérum. Les trois autres ont acquis un pouvoir précipitogène marqué. Parmi les érythèmes morbilliformes nous n'avons qu'une seule fois constaté l'existence d'infection secondaire concomitante avec la diphtérie.

Les cinq érythèmes scarlatiniformes n'ont pas tous été purs ; l'un (Lap. Marguerite) s'est accompagné d'urticaire abdominale. Les autres ont eu l'aspect d'une éruption de vraie scarlatine, la langue était desquamée. La fièvre s'est élevée chez eux au-dessus de 38°, a même atteint 39°. L'angine a toujours manqué, la desquamation cutanée a été insignifiante. Nous n'avons pu déceler de précipitines chez ces derniers sujets. *Seul, le sérum de l'enfant qui eut de l'urticaire au cours de son érythème scarlatiniforme posséda des anticorps précipitogènes.*

Nous avons observé deux cas d'arthralgies et de myalgies pures sans exanthème. L'un d'eux concerne un enfant dont le sérum a acquis des propriétés de précipitation ; ses douleurs furent vives intenses et tenaces. L'autre enfant n'eut que des arthralgies fugaces et légères.

De cette analyse de nos cas personnels nous devons retenir les particularités suivantes :

Presque tous les cas d'urticaire intense, généralisée, fébrile s'accompagnent de production de précipitines dans le sérum du sujet injecté.

Des arthralgies et des myalgies intenses et non éphémères ne surviennent que chez des sujets dont le sérum acquiert la propriété de précipiter avec le sérum antidiphtérique.

Quelle que soit la variété d'érythème marginé présentée par le malade, le sérum de celui-ci contient dans près de la moitié des cas des anticorps précipitogènes.

L'érythème morbilliforme que nous avons rattaché à l'éruption marginée s'est accompagné trois fois sur quatre de production de précipitine. L'infection secondaire (pyodermite, bronchopneumonie, etc.) peut s'y rencontrer, mais nous ne l'avons observée qu'une fois.

Les enfants qui au cours d'une diphtérie ont une éruption scarlatiniforme pure n'ont pas de substance précipitogène dans leur sérum ; si, une éruption comme l'urticaire vient s'ajouter à l'érythème scarlatiniforme, la précipitine peut apparaître.

Bref, les accidents que la clinique nous permet de rapporter exclusivement au sérum (urticaire, arthralgies) s'accompagnent, quand ils sont intenses, de production de précipitines dans le sang.

L'érythème marginé aberrant survient chez des enfants dont très fréquemment le sérum acquiert des propriétés précipitogènes. Doit-on le considérer comme d'origine vraiment sérique ? M. Marfan n'a jamais rencontré cette éruption en dehors de l'injection de sérum ; de plus il a eu récemment l'occasion de l'observer chez des sujets sains injectés à titre préventif avec du sérum antidiphtérique. On peut donc inférer sans crainte d'erreur que l'érythème marginé aberrant est bien un accident d'origine uniquement sérique.

Au point de vue clinique, l'érythème marginé est un véritable accident sérique, il ne relève que de l'injection de sérum. De plus il s'accompagne de production de précipitines.

Nous avons vu dans un chapitre précédent que la pathogénie de l'érythème morbilliforme au cours d'une diphtérie traitée par le sérum a été très discutée. Cette éruption a souvent été mise sur le compte d'une infection secondaire. Nous n'avons pu nous-même constater qu'une seule fois la coexistence de cet érythème et d'une infection manifeste. Le sujet avait une pyodermite avec broncho-pneumonie légère. Les autres cas d'érythèmes morbilliformes que nous avons étudiés survinrent chez des sujets convalescents d'une diphtérie non compliquée. De ce fait nous ne pouvons pas nier la possibilité de l'origine infectieuse de l'éruption morbilliforme au cours du traitement sérothérapique, nous n'avons pas en effet pratiqué d'examen bactériologique du sang de nos sujets. Mais nous considérons que sous le nom d'érythème morbilliforme survenant au cours d'une diphtérie traitée par le sérum on a placé des éruptions diverses..

A côté des cas de rougeole vraie nous distinguons des érythèmes infectieux et des érythèmes vraiment sériques. Le premiers bien connus avant la sérothérapie sont formés d'éléments divers (morbilliformes, scarlatiniformes, papuleux) ; nous leur donnons le nom d'érythèmes polymorphes septiques. Les seconds ne sont tout d'abord composés que d'éléments morbilliformes purs ; ceux-ci tendent à se modifier, à s'étaler à prendre le caractère polycyclique de l'érythème marginé aberrant. Cette

transformation peut n'être qu'ébauchée. Dans presque tous ces cas d'érythèmes morbilliformes que nous rattachons à l'érythème marginé, la présence de précipitine a été constatée. Nous pensons donc que cette variété d'*érythème morbilliforme doit relever de l'injection de sérum.*

Nous ne donnerons pas une conclusion semblable en ce qui concerne l'érythème scarlatiniforme.

Dans notre exposé historique nous avons montré quelles étaient les idées admises à l'heure actuelle sur la nature de cet érythème. Certains auteurs admettent que souvent il relève d'une infection secondaire ; cette infection en quelques cas ne serait qu'une scarlatine modifiée. Nous avons étudié cinq cas de cet érythème. Quatre cas étaient purs : la topographie et l'aspect de l'éruption étaient ceux d'une scarlatine. La langue fut dépouillée, la température pendant les deux ou trois premiers jours oscilla entre 38°5 et 39°. On aurait pu croire à une véritable scarlatine si l'angine n'eût pas manqué, si la desquamation n'eût pas été trop légère. L'examen sérique plusieurs fois répété nous montra qu'il ne se produisait pas de précipitine chez ces sujets. Le sérum étranger disparut complètement sans qu'il y eût formation d'anticorps. L'autre cas d'érythème scarlatiniforme que nous avons étudié diffère un peu des précédents. Chez lui l'éruption scarlatiniforme fut mêlée à de l'urticaire pendant 24 heures. Le sang de ce sujet acquit la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval. Si nous faisons abstraction de cas où l'érythème scarlatiniforme ne fut pas pur, nous pouvons affirmer que le sérum de l'enfant, qui a présenté cet accident, *ne possède pas de substance précipitogène.* Rappelons-nous que dans les mémoires de MM. Marfan, Rovere et Le Play les cas d'érythème scarlatiniformes, qui tous étaient purs, ne se sont jamais accompagné de production de précipitines.

Le sérum de l'enfant qui, au cours de la sérothérapie antidiphtérique, fait un érythème scarlatiniforme pur ne contient pas d'anticorps de précpitogène.

L'érythème scarlatiniforme se sépare ainsi très nettement des autres accidents sérothérapiques. Sa nature a toujours d'ailleurs été très discutée par les cliniciens : avant la sérothérapie Germain Sée et Henri Ro-

ger insistaient sur la fréquence de cette manifestation cutanée au cours de la diphtérie.

Nous résumerons l'ensemble des conclusions de ces recherches en quelques propositions.

Après la sérothérapie antidiphtérique, l'enfant, qui n'a pas d'accident imputable à l'injection de sérum, ne présente jamais de précipitine dans son sang.

Chaque fois qu'il se produit un accident que la clinique nous permet de considérer comme exclusivement sérique (urticaire, douleurs), les anticorps précipitogènes apparaissent dans son sérum si cet acciden est intense, généralisé et fébrile.

L'érythène marginé aberrant et l'érythème morbilliforme que nous lui rattachons doivent être rapprochés de ce premier groupe. Ils s'accompagnent de production de précipitines.

Au contraire l'érythème scarlatiniforme s'en écarte. Quand il est pur, jamais le sujet qui le présente n'acquiert de substance précipitogène dans son sérum. D'ailleurs, la plupart des auteurs ne l'ont jamais considéré comme un accident d'origine sérique.

Une relation évidente existe donc entre l'accident sérothérapique et les modifications du sérum sanguin du sujet injecté. Est-il possible de préciser la nature de cette relation ?

A cet égard, le premier point à étudier est le parallélisme d'apparition des accidents sériques et du phénomène de précipitation.

Divers auteurs se sont attachés à cette recherche. Hamburger et Moro dans leurs trois examens trouvent que la précipitine apparaît de deux à cinq jours après la manifestation clinique. Von Pirquet B. Schick obtiennent des résultats très différents. Ils ne constatent la présence des anticorps qu'au bout d'un laps de temps relativement long. Ceux-ci surviennent huit à quinze jours après l'accident sérothérapique. Faisons remarquer que ces auteurs qui observent des malades ayant reçu des doses massives de sérum (200 à 300 cm^3) donnent aux accidents sériques une durée inhabituelle. L'accident dure quelquefois cinq, six semaines. De plus les sujets qu'ils observent sont des scarlatineux, malades essentiellement prédisposés aux infections secondaires.

Par contre Francioni, qui travaille dans un pavillon de diphtérie, trouv

que la production des précipitines et l'apparition des accidents sérothérapiques sont presque simultanés. MM. Marfan, Rovere et Le Play ont obtenu les résultats suivants : Les anticorps sont manifestes dans le sérum quelquefois le jour même de la manifestation clinique, d'autres fois deux à cinq jours après.

Nous pouvons donner des chiffres analogues :

Dans presque tous nos cas d'urticaire la précipitine et l'érythème sont apparus simultanément. Deux faits seuls font exception. Dans l'un (Hemm. Georges) la précipitine survint quatre jours après l'urticaire.

Dans l'autre (Chal. Marcelle) ce ne fut qu'au bout de douze jours que nous l'avons constatée.

Chez le sujet qui eut des arthralgies sans exanthème et fit des précipitines, nous n'avons pu les déceler que six jours après l'acciden sérique.

La plupart des enfants qui présentèrent un érythème marginé aberrant ont eu des précipitines dans leur sérum dès l'apparition de l'accident sérique. Deux font exception : L'un de ces enfants (Chat. Léa) ne posséda de substance précipitogène que vingt-quatre heures après la disparition de l'éruption ; chez l'autre (Perr. Henri) nous n'avons pu la déceler qu'au bout de six jours. Deux enfants atteints d'érythème morbilliforme sur trois ont eu simultanément des précipitines et de l'éruption sérique. Chez le troisième la précipitine ne fut trouvée que quatre jours après l'éruption.

Nos résultats peuvent ainsi se formuler :

La précipitine apparaît ordinairement dans le sang du sujet atteint d'accident sérique les jours qui suivent immédiatement l'érythème ou l'arthralgie. La production de précipitine et l'accident de sérum peuvent être presque simultanés.

Non contents de rechercher la précipitine, nous avons étudié la disparition du sérum de cheval chez les enfants qui ont reçu une injection de sérum antidiphtérique. Hamburger et Moro ont également fait cette étude. Ils ont trouvé que le sérum de cheval est encore décelable quelques jours après l'apparition des précipitines. Ils n'examinèrent que trois cas. Le sérum de cheval fut complètement éliminé deux à cinq jours

après l'arrivée des anticorps. Nous avons repris cette recherche sur un plus grand nombre d'observations. Nos observations peuvent se diviser en trois groupes. Dans un premier nous étudions la disparition du sérum de cheval chez le sujet qui a fait des précipitines et par conséquent des accidents sériques.

Dans un second se placent nos observations concernant des enfants qui, ayant eu des accidents sériques légers, n'ont pas eu de précipitines dans leur sérum.

Dans le troisième groupe nous envisageons une série de cas d'absence de toute manifestation sérothérapique.

Le premier groupe comprend 10 observations.

La disparition du sérum de cheval se produit chez ces sujets entre le 10e et le 30e jour. C'est en moyenne vers le 17e jour, que l'élimination du sérum étranger est complète. Cette disparition peut coexister exceptionnellement avec l'arrivée des anticorps ; mais d'autre part nous avons pu déceler le sérum étranger 14 jours après l'apparition des précipitines ; habituellement, le sérum de cheval est éliminé cinq à sept jours après l'apparition des anticorps.

Chez les enfants qui ont eu des accidents sériques sans qu'il ne se soit produit de précipitines, le sérum étranger disparaît en moyenne vers le 21e jour. Nous avons examiné le sang de onze sujets dans ces conditions, les dates extrêmes de disparition du sérum de cheval sont le douzième et le vingt-huitième jour qui ont suivi l'injection.

Nous avons étudié l'élimination du sérum de cheval chez dix-sept enfants qui n'ont eu aucun accident sérique. L'élimination la plus rapide que nous ayons constatée a été complète en 18 jours, la plus lente n'était pas terminée le 51e jour. Entre ces dates extrêmes il y a une moyenne. Nous pouvons affirmer que c'est d'ordinaire vers le 32e jour que le sérum de cheval n'est plus décelable dans le sang d'un sujet qui n'a eu aucun accident sérique.

L'élimination du sérum de cheval de l'organisme de l'enfant est donc rapide quand il a présenté des accidents sériques intenses s'accompagnant de productions de précipitine.

Elle est plus lente quand les accidents sériques sont peu marqués, quand il n'y a pas apparition de précipitine.

Elle est encore plus tardive si aucun accident de sérum ne se produit.

Nous nous résumerons ainsi :

Après une première injection, le sérum de cheval est décelable dans le sang du sujet dès la deuxième heure, souvent plus tôt. Il est alors à l'état de traces. Il augmente rapidement ; abondant au bout de vingt-quatre heures, il ne disparaît que vers le trente-deuxième jour lorsqu'il ne s'est pas produit d'accident sérique. Cette durée de la persistance du sérum de cheval dans le sang de l'individu est sujette à quelques variations. La durée minima que nous avons observée a été de dix jours ; la durée maxima a été de cinquante et un jours. La disparition du sérum de cheval n'a jamais été accompagnée de l'apparition de précipitine chez les sujets qui n'ont pas eu d'accidents imputables au sérum. Les enfants qui ont des accidents mis sur le compte de l'injection de sérum doivent être groupés en deux catégories.

1° Les uns possèdent dans leur sang du sérum de cheval pendant environ vingt et un jours. Le sérum étranger disparu, les précipitines ne se montrent pas. L'accident sérique qu'a présenté l'enfant a été discret, partiel, apyrétique, ou bien il ne s'est agi que d'une manifestation dont la nature sérothérapique est très discutable comme l'érythème scarlatiniforme.

2° Les autres sont des enfants qui ont des accidents sériques intenses. L'accident sérique survient du quatrième au quinzième jour après l'injection. Avant l'accident sérique le sang de ces enfants ne contient que du sérum de cheval. Le jour même où d'ordinaire dans les deux ou cinq jours qui suivent la manifestation sérothérapique, des précipitines sont décelables dans le sang du sujet. Pendant un laps de temps qui est en moyenne de quatre à dix jours, le sérum de cheval est présent et coexiste avec la précipitine.

Celle-ci disparaît au bout d'un temps très variable qui excède d'ordinaire quinze jours.

Les accidents sériques qui s'accompagnent de production de précipitines sont les urticaires intenses généralisées et fébriles, les arthralgies et myalgies violentes, les érythèmes marginés aberrants, fébriles et

généralisés, les érythèmes morbilliformes confluents. Ces accidents doivent être considérés comme des manifestations vraiment sériques à l'inverse de l'éruption scarlatiniforme. Aucun sujet atteint de cette éruption pure n'a possédé dans son sérum la substance précipitogène.

CHAPITRE II

La réinjection sérique chez l'homme, en particulier chez l'enfant.

Les accidents consécutifs à un premier traitement sérothérapique diffèrent de ceux qui s'observent à la suite d'un second traitement pour une récidive de diphtérie par exemple. C'est un fait clinique facile à constater que les manifestations de la maladie sérique qui résultent d'une deuxième sérothérapie ont des caractères particuliers. Ces accidents sont si spéciaux qu'il est possible d'ordinaire d'affirmer à leur seul examen qu'ils sont bien dus à une deuxième médication sérique. Après l'étude d'un accident de sérum l'observateur pourra dire si le sujet qui en est atteint vient de subir un premier ou un second traitement. Il existe en effet des différences bien tranchées entre les accidents de première injection et ceux de la réinjection.

Nous préciserons tout d'abord le terme « *réinjection* »; nous le ferons par un exemple. Un enfant est atteint d'une diphtérie grave : un premier jour, il reçoit trente centimètres cubes de sérum, le second jour la même dose est répétée, le quatrième une troisième injection de dix centimètres cubes est pratiquée. Cet enfant n'a subi qu'une seule série d'injections. Il n'y a pas eu réinjection. Que cet enfant revienne quelques semaines après pour une paralysie diphtérique ou bien qu'il revienne au bout d'un an pour une nouvelle diphtérie, l'inoculation de sérum qui lui sera faite sera une réinjection. Cet exemple encore montre le sens précis que nous donnons à ce terme de réinjection. Nous ne considérons pas comme une réinjection la deuxième ou troisième inoculation d'un premier traitement sérique. C'est notre étude expérimentale qui nous a conduit à définir ainsi la réinjection. Chez le lapin,

si l'on pratique une seconde injection d'une façon précoce, avant que la précipitine ne soit apparue ou que le sérum antérieurement inoculé ne soit éliminé, cette deuxième inoculation ne modifie en rien les effets de la première. Tout se passe comme si la dose de sérum eût été inoculée en une seule fois au lieu de l'être en deux. Cette deuxième inoculation n'a pas été une véritable réinjection.

Les accidents sérothérapiques qui relèvent de la réinjection de sérum chez l'enfant sont de deux sortes : les accidents locaux qui surviennent au lieu même d'inoculation et les accidents généraux qui consistent essentiellement en des éruptions ortiées plus ou moins disséminées.

Au point de vue clinique l'accident sérique de réinjection ne revêt que deux formes : *l'urticaire plus ou moins généralisée, et l'œdème local.* Les manifestations sériques qui se produisent autour de la piqûre sont constituées ou bien par une rougeur vive de la peau avec infiltration œdémateuse et douloureuse du tissu cellulaire sous-cutané.

Cette sorte de tuméfaction, d'aspect inflammatoire, fut d'abord dénommée par M. Marfan : phénomène d'Arthus, pour abréger et par analogie avec un phénomène expérimental qui relève, nous le verrons plus loin, d'une cause identique. Le phénomène d'Arthus ou, pour mieux dire, *œdème local de réinjection*, est donc caractérisée sentiellement par l'association de deux symptômes : la rougeur et la tuméfaction ; mais il faut adjoindre à cette description ce caractère essentiel : la rapidité d'apparition du phénomène ; le phénomène local est une réaction immédiate de la réinjection.

Nous avons observé dix-sept fois ce mode de réaction immédiate (Obs. 17, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, plus cinq observations déjà publiées dans des mémoires antérieurs) (1). Il apparaît nettement qu'il est d'une intensité très variable, si variable qu'il est permis d'y voir des degrés.

Dans les cas légers, dans l'heure qui suit l'inoculation, que celle-ci ait été minime (5 cent. cubes) ou plus importante, une rougeur apparaît autour de la piqûre. Cette rougeur s'étend, devient vive. La boule d'œ-

(1) Marfan et Le Play, Recherches sur la pathogénie des accidents sériques. *Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux*, 24 mars 1905.

A. B. Marfan, *Leçons cliniques sur la diphtérie*, Paris, 1905.

dème qu'a provoquée l'injection hypodermique ne paraît pas se résorber ; au contraire le palper et l'inspection apprécient bientôt son augmentation de volume. Il semble au bout d'une heure qu'une quantité cinq à dix fois plus grande de sérum ait été injectée. Cette infiltration œdémateuse n'est cependant pas telle qu'elle puisse permettre la production du godet sous la pression du doigt ; celle-ci est d'ailleurs douloureuse.

L'étendue du phénomène n'atteint pas des proportions considérables. Elle ne dépasse pas la surface d'une demi-paume de main. Sa durée n'a jamais excédé dans nos cas dix à douze heures. Souvent même elle ne dépasse pas cinq ou six heures. Quand le phénomène régresse la rougeur disparaît tout d'abord, la tuméfaction persiste un peu plus.

Mais il est des cas plus nombreux où la réaction locale a plus d'intensité. Plus précoce alors, elle survient dans le quart d'heure qui suit l'injection. La rougeur est très vive, elle prend rapidement un caractère érysipélateux ; quelques taches ecchymotiques peuvent se surajouter (obs. 31). L'infiltration œdémateuse est considérable. Très vite elle s'accroît et donne l'illusion d'une injection de sérum physiologique abondante et récente faite dans l'hypoderme ; le doigt par simple appui y détermine un godet et provoque de la douleur. Le phénomène dure vingt-quatre heures et plus. Sa résorption est lente, et malgré l'aspect inflammatoire, il n'y a jamais suppuration. La rougeur disparaît d'abord, laissant quelquefois à sa place une teinte ecchymotique de la peau. La tuméfaction persistera plus longtemps, mais en trois jours il n'en restera plus trace.

Nous avons observé des formes intenses de l'œdème local (obs. 30, 31, 32). La réaction commence presque aussitôt après l'inoculation, la peau prend une teinte érysipélateuse, elle est même rouge foncé ; l'œdème a des proportions considérables. La presque totalité de la paroi abdominale est infiltrée en une heure. Cette tuméfaction ne cesse de croître dans le premier jour, elle envahit les régions inguinales et pubiennes, elle remonte sous le rebord thoracique. Les ganglions de l'aine sont engorgés. La tuméfaction est douloureuse à la moindre pression : celle-ci y détermine un godet digital. Le lendemain le phénomène local garde toute son intensité, la rougeur est aussi vive, la plaque a même un rebord plus rouge, couleur lie de vin, d'un ton violacé. Çà et

là il n'est pas rare d'y rencontrer des éléments purpuriques. Ce n'est qu'au bout de trois et même de quatre jours que le phénomène commence à régresser. La rougeur s'efface tout d'abord, laissant quelquefois à sa place une teinte ecchymotique. L'œdème disparaît plus lentement. Le phénomène a duré cinq jours.

Dans les cas de réaction légère et moyenne, il n'y a pas de phénomènes généraux, de fièvre, de malaise évident. Au contraire les cas intenses sont susceptibles de s'accompagner d'hyperthermie. L'enfant peut être un peu prostré. Naturellement ces phénomènes généraux sont passagers.

Ces cas intenses ont encore une autre particularité : la réaction locale peut s'y compliquer d'un exanthème ortié plus ou moins généralisé.

Quand la rougeur et la tuméfaction ont atteint leur maximum d'intensité au bout de quelques heures, des éléments éruptifs ortiés apparaissent dans des régions cutanées proches du point d'inoculation. Sur la face postérieure du tronc, sur le thorax, sur les cuisses, de grands placards ortiés surgissent, la face est également atteinte, les paupières sont œdématiées et rouges, des placards écarlates apparaissent sur les joues. Nous avons observé trois cas (30, 31, 32) où l'éruption ortiée fut généralisée. Elle se produisit dès que le phénomène d'Arthus eut atteint son maximum d'intensité. Il semble que la réaction est si violente qu'elle ne peut se limiter à la région d'inoculation. Elle devient générale et elle fait suite sans discontinuité à la réaction locale.

A côté de ce phénomène d'Arthus constitué par une tuméfaction qui survient au lieu de la piqûre, immédiatement après elle, il existe un autre mode de réaction locale immédiate ; nous l'avons déjà nommé : la plaque ortiée (obs. 18, 19, 22, 26). Elle survient d'ordinaire en dehors de tout œdème, alors que le sérum semble se bien résorber. La réaction locale ortiée apparaît d'ordinaire d'une façon moins précoce que l'œdème local, elle peut ne survenir que plusieurs heures après l'injection (obs. 18, 19, 26). Elle est constituée par une ou plusieurs plaques d'urticaire de dimensions variables. Celles-ci siègent très près du point de la piqûre, elles ont le caractère prurigineux de tous les éléments ortiés, elles ne persistent que peu de temps. En moins de vingt-quatre heures, quelquefois en cinq ou six heures, elles ont disparu. Elles

répondent en somme à une réaction locale légère. Elles ne sont pas immédiatement suivies d'une éruption généralisée. Elles ne s'accompagnent d'aucuns phénomènes généraux, ni de fièvre, ni de malaise évident, ni d'engorgement ganglionnaire.

En résumé à la réinjection sérique l'enfant peut réagir localement : tuméfaction ou urticaire se produisent autour du point d'inoculation. Cette réaction *in situ* peut avoir une intensité variable ; dans les cas intenses la réaction s'étend et sans interruption un exanthème ortié généralisé fait suite au phénomène local. Le caractère commun à ces modes de réaction locale est leur précocité d'apparition. Leur production est immédiate.

Le sujet qui subit une réinjection peut n'avoir aucun accident sérique au niveau de l'inoculation. Il se produit alors un accident qui d'emblée est généralisé : un érythème ortié. Nous avons réuni neuf observations concernant des cas de ce genre (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

Au point de vue objectif l'urticaire qui survient n'a aucun caractère spécial. C'est une urticaire banale. La papule ortiée est pure : elle ne subit aucune déformation secondaire.

L'urticaire est plus ou moins intense, plus ou moins confluente ; le cuir chevelu peut n'être pas épargné ; la face est un peu bouffie, les paupières sont œdématiées. Cette éruption est prurigineuse comme tous les exanthèmes ortiés. Cette urticaire peut n'avoir qu'une seule phase, n'évoluer qu'en une seule poussée ; mais il n'est pas rare, dans les cas d'éruption discrète, d'assister à des reprises successives de l'accident éruptif. L'état général est variable. Tantôt apyrétique, tantôt fébrile, l'érythème ortié s'accompagne souvent de malaise.

L'albuminurie a toujours été absente dans les cas que nous avons observés.

Ce qui caractérise l'urticaire de la réinjection sérique, c'est sa précocité d'apparition. Il a été immédiat dans la plupart de nos observations (obs. 33, 34, 35, 36, 37, 2e partie de l'obs. 39). Souvent un quart d'heure après l'inoculation sérique les premières papules ortiées apparaissent. Ces premiers éléments surviennent en un point quelconque du corps ; nous ne les avons pas vus se localiser tout d'abord aux envi-

rons de la piqûre. L'éruption se généralise et atteint son maximum d'intensité très rapidement ; en moins d'une heure nos sujets étaient couverts de plaques d'urticaire. Les parties de peau saines étaient très restreintes. L'éruption s'éteint aussi vite qu'elle est survenue : d'ordinaire elle ne dure que vingt-quatre heures.

Nous ajouterons que cette éruption ortiée peut être moins précoce ; elle peut ne se produire que le lendemain, le surlendemain de la réinjection et même plus tard (obs. 38, 40, 41, 42).

En somme *il n'existe que deux formes d'accidents sériques à la suite d'une réinjection : l'œdème local et l'urticaire.* Nous sommes loin de la variété des accidents d'une première sérothérapie. En effet, nous n'avons ni les myalgies, ni les arthralgies. L'érythème marginé aberrant et l'érythème morbilliforme que nous lui rattachons ne surviennent jamais à la suite d'une réinjection de sérum. L'urticaire reste toujours pure. Nous n'avons pas vu, ce qui n'est pas rare chez les enfants injectés pour la première fois, les papules ortiées se déformer, prendre des contours polycycliques, l'urticaire se transformer en un érythème marginé.

Ce qui caractérise essentiellement les accidents de la réinjection, c'est leur fréquence, leur intensité, leur précocité d'apparition, leur durée.

Nous avons observé jusqu'à ce jour quarante-cinq sujets qui ont subi deux traitements sériques. Six seulement n'ont présenté à la réinjection ni réaction locale, ni générale. *Le pourcentage des accidents de la deuxième sérothérapie serait donc de* 86 0/0.

La réinjection sérique entraîne donc des accidents presque constants : de plus ils sont ordinairement intenses. En ce qui concerne les accidents généraux, c'est-à-dire l'urticaire, leur violence ne fait aucun doute. Sur huit malades atteints d'éruption ortiée sept ont eu une éruption confluente généralisée à tout le corps, fébrile, accompagnée de malaises. Un seul a présenté une urticaire disséminée mais discrète. L'œdème local n'est pas toujours intense ; nous avons en effet décrit des phénomènes locaux légers et moyens, nous avons montré que cette réaction locale pouvait ne consister qu'en une plaque ortiée. En faisant un compte exact des cas d'œdème local que nous avons observés, nous voyons que sur dix-sept sujets onze ont présenté une forme intense. La

rougeur et la tuméfaction envahissaient une grande partie de la paroi abdominale, elles furent douloureuses, s'accompagnèrent de fièvre et furent quelquefois suivies d'une éruption généralisée. Chez quatre enfants la réaction fut moyenne, elle fut discrète et éphémère chez les deux autres.

Bref, qu'il s'agisse de l'urticaire ou du phénomème local, il ne nous semble pas erroné de dire que *l'accident de la réinjection est habituellement intense.*

La durée de la réaction sérique est différente suivant la forme clinique envisagée. L'œdème local quand il est très marqué dure longtemps. La tuméfaction et la rougeur persistent trois ou quatre jours. Or nous venons de voir que dans plus de la moitié de nos cas de réaction locale, il s'est agi d'un phénomène intense. Par contre nous n'avons pas fait la même remarque en ce qui concerne l'urticaire. En effet, tous les cas d'éruption ortiée confluente, généralisée, fébrile que nous avons observés à la réinjection ont duré au plus quarante-huit heures ; d'ordinaire leur évolution n'a pas excédé un jour. Des érythèmes d'une même intensité, survenant à la suite d'une première inoculation sérique, auraient persisté plus longtemps.

Il est donc manifeste que l'urticaire qui se produit chez un sujet réinjecté a une évolution particulièrement brève. Si, au lieu d'un accident généralisé, celui-ci présente un phénomène local, cette réaction qui est souvent intense, sera au contraire d'assez longue durée.

Le caractère le plus important des accidents de la réinjection sérique est leur précocité.

L'œdème local est presque toujours immédiat. Il se produit dans le quart d'heure, dans l'heure qui suit la réinjection. Dès ce moment on peut déjà apprécier la tuméfaction et la rougeur qui vont croissant. Nous n'avons pu observer qu'un seul sujet chez lequel l'œdème local n'a débuté que quelques heures après la piqûre.

L'urticaire qui suit la réinjection peut aussi survenir très rapidement. Dans six cas cette éruption est apparue et s'est généralisée en moins de deux heures. Dès le premier quart d'heure l'on pouvait constater des plaques ortiées. La réaction avait été immédiate (o s. 33, 34, 35, 36, 37, 2e partie de l'obs. 39). Cette urticaire peut être moins hâtive. Le jour de la réinjection se passe sans accident sérique. Ce n'est que le

lendemain ou le surlendemain que l'éruption survient. La réaction au lieu d'être immédiate est simplement précoce, accélérée (obs. 38, 40).

Enfin l'exanthème ortié peut ne se produire que vers le milieu ou la fin du premier septenaire (obs. 39, 41, 42). C'est alors l'époque habituelle où il se produit après une première sérothérapie.

En résumé, les accidents sériques qui suivent une réinjection ont deux formes cliniques : l'œdème local, et l'urticaire ; cette dernière est locale ou généralisée. L'œdème local est une réaction qui secondairement peut se compliquer d'une éruption ortiée généralisée. Ce phénomène local est toujours immédiat, assez souvent intense : il évolue alors en trois ou quatre jours.

La réaction locale peut encore se traduire sous la forme d'une urticaire abdominale, immédiate, discrète et éphémère.

L'érythème ortié est le seul accident généralisé que peut faire un sujet à la réinjection. Cette urticaire est habituellement intense et confluente, souvent fébrile. Son évolution est rapide. Cette éruption peut être immédiate, se produire dans la première heure qui suit l'injection, ce qui est fréquent. Mais il arrive qu'elle soit moins précoce, qu'elle ne survienne que le deuxième, troisième ou quatrième jour du traitement sérique.

A la réinjection les accidents de sérum sont très fréquents. On les constate dans 86 0/0 des cas.

Avant de clore cet exposé clinique nous ajouterons une dernière remarque : Dans tous les faits que nous avons colligés la quantité de sérum injectée à la réinjection a d'ordinaire été faible. Elle n'a presque jamais dépassé 20 centimètres cubes, la plupart du temps elle n'a été que de 5 centimètres. Néanmoins, nous venons de le voir, la réaction est fréquente, précoce et intense.

Nous avons essayé d'expliquer ces caractères si particuliers des accidents sériques de la réinjection.

Depuis les différents travaux sur les sérums dits « précipitants » on recherche la cause des accidents de la sérothérapie dans les modifications apportées au sérum du sujet inoculé. Pour l'étude pathogénique des effets de la réinjection nous avons travaillé dans cette même voie.

Dans le chapitre précédent nous avons déjà montré les modifications biologiques que subit le sérum d'un sujet qui a été l'objet d'une première sérothérapie. Avant la deuxième heure le sérum de cheval circule dans le sang de l'enfant,et il y persiste pendant un espace de temps qui ordinairement est de trois ou quatre semaines. Ce laps de temps peut être beaucoup plus court si le sujet fait des accidents sériques et plus long s'il ne présente aucune manifestation de ce genre. Le sérum de cheval peut disparaître du sang de l'enfant sans que celui-ci acquière la propriété de précipiter en présence du sérum antidiphtérique de cheval ; mais cette propriété apparaît si le sujet est atteint d'un accident sérothérapique généralisé et intense. Notons que le sérum étranger et la précipitine coexistent pendant quelques jours : celui-ci n'a pas encore complètement disparu alors que celle-ci est déjà présente. La réaction caractéristique de l'existence d'anticorps précipitants disparaîtra aussi. Sa persistance est variable, elle excède d'ordinaire quinze jours.

En somme en un premier stade, le sérum hétérogène circule dans le sang de l'enfant inoculé. Le sérum de celui-ci n'a pas encore la propriété d'un antisérum. En un deuxième stade, le sérum hétérogène est présent, mais de plus le sérum de l'enfant précipite *in vitro* en présence de sérum de cheval. En un troisième stade, toute trace de sérum étranger a disparu et la précipitine développée persiste seule. Enfin celle-ci disparaîtra à son tour. Nous ne voulons pas dire par là que le sérum du sujet inoculé soit revenu à un état normal : il est au contraire permis de croire qu'il y persiste des modifications de nature inconnue à l'heure actuelle. L'étude expérimentale que nous avons faite sur le lapin nous a montré une évolution analogue des propriétés biologiques de son sérum.

Nous noterons qu'entre ces différents stades il n'existe pas de ligne de démarcation très nette : ces propriétés du sérum s'établissent ou disparaissent par degrés insensibles. Avant que la réaction indiquant l'existence de précipitine soit positive, ces anticorps peuvent déjà être présents. De même le sérum hétérogène peut n'être pas éliminé complètement que la réaction, pratiquée avec notre technique actuelle, n'en montre plus trace.

Mais revenons aux différentes phases par lesquelles passe le sérum

d'un sujet qui a subi une inoculation antidiphtérique, et étudions ce qui se passe lorsque nous faisons une réinjection à chacune de ces phases.

Une inoculation sérique pratiquée chez un sujet qui possède encore du sérum hétérogène dans son sang, en quantité appréciable et qui n'a pas de précipitine n'est ordinairement suivie d'aucune modification notable. Sur seize cas de réinjections ainsi faites, douze fois il n'y eut aucune espèce de réaction.

Le sérum de cheval était abondant La précipitine n'était pas apparue. Quatre fois il y eut une réaction discrète, trois fois un phénomène local éphémère, une fois un érythème ortié passager et minime. Dans ces quatre observations le sérum de cheval n'était plus qu'à l'état de traces quand fut pratiquée la réinjection. Le tableau suivant contient ces seize cas résumés.

Parmi ceux-ci il en est quelques-uns qui méritent d'être relevés. L'enfant Chap... Juliette présente en effet une persistance un peu anormale du sérum de cheval. Au bout de cinquante et un jours il est encore décelable ; malgré l'époque tardive une nouvelle inoculation sérique ne provoque aucune réaction. L'enfant Log.. Louis a encore du sérum hétérogène au bout de vingt-trois jours (29 août) ; une injection pratiquée à cette époque ne provoque aucune *manifestation*. Nous attendons la disparition du serum de cheval qui se produit le 11 septembre. Une nouvelle inoculation faite ce jour-là entraîne la production d'un œdème local avec urticaire autour de la piqûre. (Cette seconde partie positive de l'observation est relatée dans un second tableau.) Bref il est manifeste qu'une réinjection de sérum antidiphterique pratiquée à une distance variable de la première inoculation peut n'entraîner aucune réaction : il est de règle alors de constater la persistance dans le sang du sujet injecté d'une abondante quantité de sérum de cheval. Si celle-ci n'est plus qu'à l'état de traces, une réaction minime est susceptible de se produire.

Rappelons que dans notre étude expérimentale de la réinjection nous avons donné des conclusions analogues. Un lapin, qui reçoit une nouvelle inoculation de sérum de cheval avant que le sérum de la première injection n'ait disparu, se comporte comme l'animal témoin. Celui-ci a reçu en une fois une quantité totale de sérum égale à celle inoculée

au premier lapin en deux fois. L'apparition des précipitines, la disparition du sérum étranger ne sont pas plus précoces, l'état général n'est pas plus altéré, l'effet de l'injection n'est pas plus toxique.

Pour ces diverses raisons, nous ne considérons pas comme une vraie réinjection, une réinoculation sérique faite à un injecté avant la disparition du sérum de cheval, cette disparition fût-elle tardive. Ceci explique les précautions que nous avons prises au début de ce travail dans la définition clinique de la réinjection.

NOM, AGE, N°	1re INJECTION	2e INJECTION	INTERVALLE ENTRE les 2 injections.	EXAMEN SÉRIQUE Avant la 2e injection.	
				SÉRUM DE CHEVAL	PRÉCIPITINE
Blott. Juliette 9 ans Observ. 1	1er août 1906 25 cm.c. Pas d'accident sérique.	18 août 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	18 jours	présent	absente
Beauj. Marguerite 6 ans 1/2 Observ. 2	1er août 1906 40 cm.c. Urticaire légère.	24 août 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	24 jours	id.	id.
Boit. Suzanne 6 ans Observ. 3	13 août 1906 30 cm.c. Pas d'accident sérique.	29 août 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	16 jours	id.	id.
Chap. Juliette 1 an Observ. 4	27 octobre 1905 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	18 décembre 1905 15 cm.c. Pas d'accident sérique.	51 jours	id.	id.
Darbo. Georges 11 ans Observ. 5	1er décembre 1905 au 3 décembre 100 cm.c. Urticaire légère.	26 décembre 1905 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	26 jours	id.	id.
Darbo. Georges	26 décembre 1905 5 cm.c. 2e injection Pas d'accident sérique.	4 janvier 1906 5 cm.c. 3e injection Pas d'accident sérique	9 jours	id.	id.
Log. Louis 8 ans 1/2 Observ. 6	6 août 1906 30 cm.c. Pas d'accident sérique.	29 août 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	23 jours	id.	id.
Schevand. Eugénie 10 ans Observ. 7	9 août 1906 20 cm.c. Pas d'accident sérique.	31 août 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	22 jours	id.	id.

NOM, AGE, N°	1re INJECTION	2e INJECTION	INTERVALLE ENTRE les 2 injections	EXAMEN SÉRIQUE Avant la 2e injection.	
				SÉRUM DE CHEVAL	PRÉCIPITINE
Luc. Odette 6 ans 1/2 Observ. 8	28 juillet 1906 50 cm.c. Pas d'accident sérique.	31 août 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	34 jours	présent	absente
Vail. Juliette 3 ans 1/2 Observ. 9	19 août 1906 30 cm.c. Pas d'accident sérique.	5 septembre 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	16 jours	id.	id.
Roull. Rose 2 ans 1/2 Observ. 11	16 août 1906 20 cm.c. 22 août : 20 c. Pas d'accident sérique.	7 septembre 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	22 jours	id.	id.
Thisl. Louis 7 ans 1/2 Observ. 10	27 août 1906 30 cm.c. Pas d'accident sérique.	5 septembre 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	9 jours	id.	id.
Raqu. Denise 2 ans Observ. 27	20 août 1906 30 cm.c. Urticaire et érythème marginé.	4 septembre 1906 5 cm.c. Léger œdème local.	15 jours	présent en traces	id.
Grand. Alexandre 2 ans 1/2 Observ. 29	6, 7, 10 août 1906 70 cm.c. Pas d'accident sérique.	1er septembre 1906 5 cm.c. Léger œdème local.	26 jours	id.	id.
Casgr. Blanche 4 ans Observ. 28	17, 18, 20 juillet 1906 110 cm.c. Pas d'accident sérique.	3 septembre 1906 5 cm.c. Léger œdème local.	48 jours	id.	id.
Barg. Marie 5 ans Observ. 38	20 et 22 août 1906 70 cm.c. Pas d'accident sérique.	5 septembre 1906 5 cm.c. Urticaire très légère le 6 septembre.	15 jours	id.	id.

Envisageons maintenant les effets de l'inoculation sérique pratiquée dès que le sérum hétérogène vient de disparaître du sang : la précipitine n'y existe pas. Pour cette étude nous avons réinjecté une série de sept enfants qui avaient subi une première sérothérapie peu de temps auparavant. La réinjection dans quatre cas n'a été que de 5 centimètres cubes de sérum, dans deux autres de 20 centimètres, enfin dans un dernier de 40 centimètres. Cette réinoculation ne fut pratiquée que lorsque toute trace de sérum hétérogène eût disparu. L'élimination du sérum de cheval avait demandé un temps variable de dix-huit à quarante jours. La réinjection a toujours donné un résultat positif. Il a été immédiat et a consisté dans les cas n^{os} 17, 20, 21 en un œdème local, dans les cas n^{os} 18, 19, 22 en une urticaire abdominale. Dans le cas 25 l'élément ortié s'est surajouté à l'œdème local. Cette réaction a toujours eu une certaine intensité et n'a jamais été éphémère. La plupart du temps sa durée a dépassé vingt-quatre heures.

La lecture du tableau suivant qui résume ces observations montre que la précipitine n'existe pas dans le sang des sujets : ceux-ci n'ont d'ailleurs fait aucune réaction sérique lors de la première inoculation.

Il nous est impossible de rapprocher ces résultats cliniques de faits expérimentaux analogues. En effet si l'enfant peut éliminer le sérum étranger sans que son propre sérum n'acquière la propriété de précipitation, il n'en est pas de même pour le lapin. Cet animal à la suite d'une injection de sérum hétérogène possède toujours avant l'élimination complète de celui-ci des précipitines dans son sang.

NOM, AGE, Nº	1re INJECTION	2e INJECTION	INTERVALLE ENTRE les 2 injections.	EXAMEN SÉRIQUE Avant la 2e injection	
				SÉRUM DE CHEVAL	PRÉCIPITINE
Desch. Gaston 5 ans Observ. 17	15-16 juillet 1906 80 cm.c. Pas d'accident sérique.	18 août 1906 5 cm.c. Œdème local. Réaction légère.	34 jours	absent	absente
Chap. Annette 5 ans Observ. 18	27 octobre 1905 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	20 novembre 1905 40 cm.c. Urticaire abdominale. Réaction légère.	34 jours	id.	id.
Blanc. Blanche 3 ans 1/2 Observ. 19	21-22 juillet 1906 80 cm.c. Pas d'accident sérique.	18 août 1906 5 cm.c. Urticaire abdominale. Réaction légère.	28 jours	id.	id.
Blott. Lucien 10 ans 1/2 Observ. 20	31 juillet 1906 30 cm.c. Pas d'accident sérique.	17 août 1906 5 cm.c. Œdème local. Réaction moyenne.	18 jours	id.	id.
Foll. Berthe 4 ans Observ. 21	9, 10 et 11 juillet 1906 120 cm.c. Pas d'accident sérique.	18 août 1906 20 cm.c. Œdème local. Réaction moyenne.	40 jours	id.	id.
Guim. Geneviève 29 mois Observ. 22	4, 5, 6 octobre 1906 50 cm.c. Pas d'accident sérique.	7 novembre 1906 20 cm.c. Urticaire abdominale. Réaction moyenne.	34 jours	id.	id.
Log. Louis 8 ans Observ. 25	6 août 1906 30 cm.c. 29 août 1906 5 cm.c. Pas d'accident sérique.	11 septembre 1906 5 cm.c. Œdème et urticaire locale. Réaction moyenne.	36 jours	id.	id.

Au stade suivant il s'agit d'enfants qui ont à la fois du sérum hétérogène et des précipitines dans leur propre sérum. Nous avons pu examiner quatre sujets dans ces conditions. Tous ont eu lors de l'inoculation précédente une éruption sérique : le premier une urticaire avec érythème marginé aberrant consécutif, le second une éruption ortiée généralisée, le troisième un érythème morbilliforme transforme en éruption marginée, le quatrième une éruption morbiliforme.

L'intervalle entre l'injection et la réinjection a été relativement court : il a été de seize, de dix, de trente-trois et de vingt-cinq jours. La quantité de sérum réinoculée fut dans trois cas de cinq centimètres cubes, dans l'autre de 10 centimètres, alors que la première fois, 20, 30, 70, 50 centimètres cubes avaient été injectés.

A ces quatre observations nous en ajouterons cinq déjà publiées dans les mémoires de MM. Marfan et Rovere et Le Play. Elles leur sont absolument superposables. Le tableau qui suit les résume toutes.

Dans toutes ces observations la réaction a été constante et immédiate. Elle consista en un œdème local avec rougeur intense. Le phénomène prit des proportions considérables. La tuméfaction d'aspect inflammatoire envahit presque toute la paroi abdominale. L'engorgement ganglionnaire fut manifeste aux plis de l'aine, la fièvre fut marquée, l'état général altéré. Dans un de ces cas la réaction ne fut pas seulement locale, tout l'organisme fut envahi : un érythème ortié généralisé tourmenta l'enfant pendant quatre jours. Bref nous n'avons jamais observé de réaction locale aussi intense que dans ces neuf observations :

NOMS, AGE, N°s	1re INJECTION	RÉINJECTION	INTERVALLE entre les 2 injections.	DEGRÉ DE LA réaction	EXAMEN SÉRIQUE Avant la réinjection	
					SÉRUM DE CHEVAL	PRÉCIPITINE
Roug. Albert 4 ans Observ. 23	11 mars 1906, 20 cm.c. Urticaire et érythème marginé aberrant du 15 au 20 mars.	27 mars 1906 10 cm.c.	16 jours	Phénomène local intense	présent	présente
Savign. Robert. 2 ans Observ. 24	1re injection : février 1905. 2e injection : 25 août 1906. Urticaire intense les 25,29,30,31 août 1906.	(2e réinjection) 5 septembre 1906 5 cm.c.	10 jours	id.	id.	id.
Bau. Félix 5 ans Observ. 32	3, 4, 5 août 1906 70 cm.c. Erythème morbilliforme puis marginé aberrant du 18 au 22 août.	5 septembre 1906 5 cm.c.	33 jours	id. avec urticaire généralisée	id.	id.
G. Clémence 8 ans (mémoire antér.)	25 octobre 1904 30 cm.c. Urticaire intense le 30 octobre.	4 novembre 1904 5 cm.c.	11 jours	Phénomène local intense	Sérum de cheval non recherché	id.
D. Madeleine 6 ans (mémoires antér.)	5-6 décembre 1904 50 cm.c. Urticaire généralisée le 13 décembre	16 décembre 1904 5 cm.c.	10 jours	id.	id.	id.
R. Ernest 8 ans (mémoires antér.)	1re injection : 6 novembre 1904, 40 cm.c. 2e injection : 8 décembre, 20 cm.c. Urticaire intense le 8 décembre.	(2e réinjection) 14 décembre 1904 5 cm.c.	6 jours	id.	id.	id.
G. André 2 ans 1/2 (mémoires antér.)	23-24 janvier 40 cm.c. Urticaire intense le 3 février 1905.	9 février 1905 5 cm.c.	17 jours	id.	id.	id.
W. O. 3 ans 1/2 (mémoires antér.)	15 octobre 1904 20 cm.c. Urticaire intense le 21 octobre.	29 octobre 1904 5 cm.c.	14 jours	id.	id.	id.
Mor. Marie 4 ans Observ. 43	2-4 septembre 1906 60 cm.c. Erythème morbilliforme généralisé les 18, 19, 20 septembre.	27 septembre 1906 5 cm.c.	25 jours	id.	Sérum de cheval présent	id.

En somme, les enfants qui font à la réinjection une réaction locale intense ont eu une première fois des accidents sériques marqués ; leur sérum a acquis la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval. La substance précipitogène existe encore dans leur sang lors de la réinjection.

Nous ne devons pas conclure cependant que le phénomène local très violent ne se produit que lorsqu'il y a des précipitines dans le sérum au moment de la réinoculation. En effet nous avons observé deux cas un peu particuliers d'œdème local de réinjection ; le tableau suivant les résume :

NOMS, AGE, Nos	1re INJECTION	2e INJECTION	INTERVALLE ENTRE les 2 injections
Baeck. Lucien 5 ans Observ. 30	23 juin 1903 20 cm.c. Urticaire intense.	22 août 1906 5 cm.c. Phénomène local intense, immédiat. Urticaire généralisée au bout de 5 heures.	1155 jours
De B. René 5 ans Observ. 31	10 mars 1905 20 cm.c. Urticaire intense.	27 mai 1905. 20 cm.c. Phénomène local intense immédiat avec purpura et urticaire généralisée le lendemain.	77 jours

Ce sont deux observations de réaction locale intense et immédiate à la réinjection. Avant la réinoculation l'examen sérique n'a pas été fait ; mais la distance qui sépare la première de la seconde sérothérapie permet d'affirmer que le sérum de ces deux sujets n'avait pas alors la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval.

Il nous est permis de croire que ces deux enfants à la suite de la première sérothérapie ont eu des précipitines dans leur sang. Cette hypothèse n'est pas gratuite, puisque ce premier traitement fut suivi dans les deux cas d'urticaire sérique intense. Or nous savons que lors d'une première injection tout accident de sérum intense s'accompagne de production de précipitine.

Nous pouvons donc affirmer que la réinjection sérique provoque l'ap-

parition d'un phénomène local violent et immédiat si le sérum du sujet injecté renferme ou a renfermé naguère des précipitines.

Nous n'avons jusqu'alors parlé que d'une seule forme des accidents de la réinjection : l'œdème local.

Rapprochons maintenant de ces cas un groupe d'observations de l'autre variété de manifestations sériques : les érythèmes ortiés généralisés immédiats qui surviennent aussi après la réinoculation.

Nous avons réuni cinq observations concernant des sujets qui à la réinjection firent une urticaire immédiate disséminée sur tout le corps (Obs. nos 33, 34, 35, 36, 37). Après la première sérothérapie, quatre d'entre eux n'ont eu aucun accident sérique. Le cinquième eut bien une urticaire à la première injection, mais cette éruption ne fut pas intense ; elle ne fut pas fébrile. Nous pouvons donc être certain que dans ces cinq cas, les anticorps de la précipitation sérique n'existaient pas avant la réinjection, ne s'étaient même jamais développés ; nous savons en effet qu'il n'y a pas production de précipitine chez l'enfant sans accident sérique intense.

Urticaire généralisée immédiate.

NOMS, AGE, N[os]	1[re] INJECTION	2[e] RÉINJECTION	INTERVALLE ENTRE les 2 injections	ÉTAT DU SANG Ayant la réinjection	
				Sérum de cheval	Précipitine
Jacq. Alfred 4 ans Observ. 33	14 août 1905 20 cm.c. Urticaire le 22 août.	23 octobre 1905 20 cm.c. Urticaire intense, généralisée, immédiate.	70 jours	absent	absente, n'a jamais dû se produire.
Adn. Alfred 1 an 1/2 Observ. 34	26 février 1906 20 cm.c. Aucun phénomène sérique	7 avril 1906 20 cm.c. Urticaire généralisée, intense, immédiate.	40 jours	d.	devait être absente, n'a jamais dû se produire.
D'Ambr. André 3 ans 1/2 Observ. 35	27 juillet 1905 20 cm.c. Aucun accident sérique.	28 août 1905 10 cm.c. Urticaire généralisée, immédiate.	32 jours	id.	id.
Kr. Odette 4 ans 1/2 Observ. 36	26 septembre 1905 20 cm.c. Aucun accident sérique.	30 octobre 1905 20 cm.c. Urticaire généralisée, immédiate.	34 jours	id.	id.
Savign. Robert 2 ans Observ. 37 (2[e] partie de l'obs. 24)	Février 1905 20 cm.c. Aucun accident sérique.	25 août 1906 30 cm.c. Urticaire discrète, immédiate. Urticaire intense généralisée les 29, 30, 31 août.	440 jours environ	devait être absent	id.

Les observations de ce tableau nous montrent en somme que l'érythème ortié généralisé est l'accident sérique qui se produit ordinairement à la réinjection si le sujet n'a pas acquis de substance précipitogène dans son sérum après la première inoculation.

L'une d'elles est particulièrement intéressante, celle de l'enfant Savign.. Robert. Elle réunit sur un même sujet, à des époques distinctes, les deux modes de réaction immédiate : l'œdème local et l'urticaire. Cet enfant subit un premier traitement sérique en février 1905 ; il reçoit 20 centimètres cubes et ne présente aucun accident. Son sérum n'acquiert donc pas la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval. Pour une récidive de diphtérie l'enfant revient le 25 août 1906.

Dans les heures qui suivent l'injection de 30 centimètres cubes de sérum qui lui est faite apparaît une urticaire ; cette urticaire est discrète mais disséminée sur tout le corps. Quelques jours après l'éruption ortiée est intense. La précipitine se montre abondante dans le sang, le sérum de cheval y coexiste.

Une troisième sérothérapie est alors pratiquée : 5 centimètres cubes sont injectés. Immédiatement une rougeur avec œdème local se produisent. Ce phénomène persiste plusieurs jours.

Cet enfant a donc présenté les deux modes de réaction immédiate, dans les conditions suivantes ; il eut une urticaire généralisée : jamais alors les anticorps de la précipitation ne s'étaient chez lui développés. Il eut un phénomène local intense quand son sérum eut acquis la propriété de précipiter en présence du sérum de cheval.

Nous venons d'examiner dans quelles conditions se produit telle ou telle forme clinique de la réinjection, dans quelles circonstances survient, soit un phénomène local léger, soit un œdème abdominal intense, soit une urticaire généralisée.

Nous devons maintenant nous demander pourquoi la réaction à la réinjection est précoce, d'ordinaire immédiate.

Dans notre étude expérimentale nous avons vu que les effets de la réinjection sont plus précoces et plus intenses que ceux d'une première inoculation. L'état général du lapin est plus rapidement altéré, les précipitines font une apparition plus hâtive et sont plus abondantes.

Nous nous sommes posé cette question : Chez l'homme ne retrouve-

rait-on pas ce même parallélisme entre les phénomènes cliniques et les modifications biologiques du sérum ? L'accident sérique est plus précoce, plus intense à la réinjection, l'apparition des précipitines sera-t-elle hâtive ? Celles-ci seront-elles abondantes ? Von Pirquet et B. Schick dans leur mémoire donnent comme date moyenne d'apparition des précipitines à une première injection le troisième septénaire. Lors d'une réinjection les anticorps précipitogènes apparaissent le septième jour. D'après MM. Marfan, Rovere et Le Play les précipitines surviennent à la suite d'une première sérothérapie entre le huitième et le dix-neuvième jour. Dans le cas de réinjection qu'ils ont étudié la précipitine survient le quatrième jour.

Nous possédons dix-sept observations personnelles où la recherche de ces anticorps fut positive à la suite d'une seule injection. Ils sont apparus entre le septième et le trente et unième jour, en moyenne vers le treizième jour. Dans les quatre cas de réinoculation où les précipitines recherchées furent trouvées, leur apparition fut précoce. Elle se fit une fois le quatrième jour, deux fois le sixième et enfin une autre fois le septième jour. Ces anticorps furent, dans chacun de ces faits, décelés en assez grande adondance.

En somme, la substance précipitogène se développe rapidement dans le sang du sujet réinjecté si l'accident sérique est très précoce et très intense.

Nous trouvons un parallélisme entre les phénomènes cliniques et les modifications biologiques du sérum.

Parmi nos observations de réinjection sérique, nous rencontrons à côté des cas de réaction immédiate quelques faits d'accidents de sérum moins rapides. Ils sont cependant encore précoces. Il s'agit d'érythèmes ortiés généralisés qui surviennent le deuxième ou troisième jour après le début du traitement sérothérapique. La réaction n'a pas été immédiate, elle a été seulement accélérée. Elle s'est produite un peu plus rapidement que s'il s'était agi d'une première injection.

Nous nous sommes demandé pourquoi cette réaction n'avait pas été immédiate.

Nous avons observé deux sujets qui n'eurent que des accidents accélérés à la réinjection : rien de particulier ne peut être relevé chez eux.

Nous ne pouvons que remarquer le court intervalle qui sépara dans les deux cas les deux traitements sériques : chez l'un il fut de seize jours, chez l'autre de vingt-neuf. De l'analyse de ces de x faits nous n'avons pu tirer aucun éclaircissement sur le peu de rapidité de l'accident sérique.

Enfin nous possédons trois observations concernant des enfants dont la réaction de réinjection n'eut aucun caractère de précocité. L'accident sérique fut dans les trois cas une urticaire généralisée qui survint, le quatrième, le cinquième et le sixième jour de la seconde sérothérapie. Ce sont là les dates habituelles de l'érythème ortié après une première injection. Le laps de temps qui sépara les deux traitements sériques fut variable : il fut chez le premier sujet de vingt-huit jours, chez le second de soixante jours, chez le troisième de près de quatre cents jours. Aucun de ces enfants n'avait eu d'accident sérique à la première inoculation. Pourquoi l'urticaire ne fut-elle pas précoce dans ces trois cas ? Nous ne saurions le dire.

L'accident de sérum ne se produit pas d'une manière fatale après toute réinjection.

Nous avons dit plus haut qu'il fait défaut dans 14 0/0 des cas. M. Marfan (1) a cité l'observation de deux frères à qui l'on fit deux traitements sériques à trois ans de distance : aucun accident ne se produisit à la réinjection. Nous pouvons ajouter trois observations personnelles semblables. L'intervalle qui sépara la première de la seconde sérothérapie fut successivement de huit mois, seize mois et de quatre ans. Nos malades n'avaient eu aucun accident sérique la première fois ; ceux qu'observa M. Marfan avaient eu une urticaire intense. Le seul point commun à toutes ces observations est le suivant : le laps de temps compris entre les deux traitements antidiphtériques y est relativement considérable. Il est permis de croire que si la réinjection est très tardive, elle ne s'accompagnera plus de ces accidents si spéciaux et si caractéristiques. C'est ce qu'affirment von Pirquet et Lehndorf (2). Nous ne serons

(1) Marfan, Quelques documents sur les accidents de la sérothérapie. *Rev. mens. des mal. de l'enfance*, août 1905.

(2) Lehndorf, Maladie du sérum après injections répétées. *Monatsch. f. Kinderheilk.*, février 1906, N. II, Bd. IV.

pas aussi catégorique que ces auteurs. En effet nous rappellerons que deux de nos cas de réaction immédiate et très intense concernent des réinjections très tardives : l'une fut faite 1155 jours, l'autre 440 jours après le premier traitement.

En résumé, de cet essai sur la pathogénie des accidents consécutifs aux réinjections de sérum nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Si un enfant reçoit une deuxième injection sérique avant qu'il n'ait éliminé le sérum inoculé à la première injection, tout se passe ordinairement comme si la quantité totale de sérum avait été inoculée en une seule fois. Il ne se produit pas d'accident de réinjection.

Un œdème local considérable ne survient que chez des sujets réinjectés qui possèdent au moment même de la réinjection ou ont possédé auparavant des précipitines dans leur sérum. Ces sujets ont eu par conséquent des accidents de première injection intenses.

L'œdème local léger ou d'intensité moyenne, l'urticaire abdominale l'urticaire généralisée surviennent à la réinjection chez les enfants qu ont perdu depuis un temps variable le sérum de cheval antérieurement injecté et qui n'ont pas fait de précipitine à la première inoculation.

Lors d'un accident sérique dû à une réinjection, les précipitines apparaissent d'une façon précoce comme l'accident éruptif lui-même.

Si la réinjection est séparée de la première sérothérapie par un laps de temps considérable (un an et plus), les accidents sériques sont moins fréquents et peuvent perdre les caractères si particuliers des accidents de la réinjection.

CHAPITRE III

Parallèle entre les accidents de l'injection et ceux de la réinjection sérique chez l'enfant. — La séro-anaphylaxie chez l'homme.

Cette étude clini que et hématologique montre les différences qui existent chez l'enfant entre les effets d'une première injection de sérum et ceux d'une réinjection.

Avant d'en faire un tableau schématique, nous rappelons encore une fois ce que nous entendons par réinjection : c'est une nouvelle injection faite quand le sérum introduit dans l'organisme par l'inoculation précédente a été éliminé. Une deuxième, une troisième injection peuvent très bien ne pas représenter ce que nous appelons une réinjection.

Chez l'enfant qui vient de subir une première sérothérapie antidiphtérique, les accidents qui peuvent se produire sont très variés : ce sont des douleurs et des érythèmes. Ces érythèmes revêtent diverses formes cliniques.

La fréquence de ces accidents n'est pas très grande ; quatorze pour cent des enfants injectés seulement sont atteints.

Ces manifestations sériques surviennent d'ordinaire du quatrième au quinzième jour qui suit la première injection. Ce n'est qu'à titre exceptionnel que nous avons vu des érythèmes ortiés les deuxième et troisième jours. Il n'a été publié que trois cas d'urticaire précoce survenant le jour même d'une première injection [Le Gendre, Pochon, Guinon (1)].

L'intensité de l'accident sérique d'une première sérothérapie est très variable. Nous avons vu plus d'accidents discrets que de violents. La durée de ces accidents est en général proportionnelle à leur gravité.

La réinjection sérique n'entraîne que deux sortes d'accidents : l'urticaire plus ou moins généralisée et l'œdème local au point d'inoculation. Ces accidents sont très fréquents, nous les avons trouvés dans quatre-vingt-six pour cent des cas. Ils sont tous précoces. La plupart sont immédiats, surviennent dans l'heure de l'injection ; quelques-uns, moins hâtifs, ne se produisent qu'au bout de deux, trois ou quatre jours. Il est de règle que ces accidents soient intenses. Leur durée est variable. Elle est courte quand il s'agit d'urticaire, et d'autant plus courte que l'urticaire est plus généralisée et plus violente. Elle est d'ordinaire longue quand il s'agit de phénomène local et d'autant plus longue que l'œdème a été plus intense.

Nous avons pu suivre un grand nombre de nos sujets lors du premier et du second traitement sérique.

(1) Pochon, Note sur un cas de diphtérie avec rapidité remarquable des accidents sérothérapiques (Erythème et œdème prurigineux). *Soc de Pédiatrie*, mars 1902, p. 87-92.

Nous avons d'eux une observation complète qui comprend les effets de l'injection et ceux de la réinjection. A propos de ces enfants nous donnerons quelques chiffres intéressants. Chez dix-huit d'entre eux, à la première injection, il ne s'est produit aucun accident sérique. Tous, à l'exception d'un seul, ont présenté des accidents à la réinjection ; chez douze les accidents furent légers ; chez cinq ils furent graves. Un autre groupe d'enfants comprend six sujets qui ont eu à la première injection des accidents sériques : trois eurent des accidents intenses, les trois autres en présentèrent de légers. A la réinjection, tous ces six malades eurent des accidents et ils furent tous graves.

Nous avons pu pratiquer sur trois enfants une troisième série d'injections. Les manifestations sériques furent chaque fois immédiates et violentes.

Il n'y a aucun doute : les accidents de la réinjection, telle que nous la définissons, sont en général plus fréquents et plus violents que ceux que l'on voit survenir au cours d'une première sérothérapie.

La réaction à la réinjection est donc « accélérée et renforcée ». Si nous rappelons que la réinjection a été pratiquée d'habitude avec des doses de sérum inférieures à celles employées à la première inoculation, nous serons conduit à établir une analogie entre ce qui se passe chez l'animal et ce qui a lieu chez l'homme. Le lapin peut être anaphylactisé par et pour le sérum de cheval ; *la séro-anaphylaxie existe aussi chez l'homme.*

L'anaphylaxie ne se développe qu'au bout d'un certain temps après la première injection de sérum chez l'enfant, quand le sérum a été éliminé. Nous avons montré en effet que si le sérum introduit à la première inoculation circulait encore dans l'organisme, une nouvelle injection n'entraînait en général aucune réaction.

Au bout d'un laps de temps variable qui, d'après nous, excède souvent une année, l'enfant n'est plus anaphylactisé, la réinjection en ce cas n'est pas suivie de ces accidents si particuliers.

Nous voyons en somme que chez l'enfant cette hypersensibilité au sérum de cheval se développe au bout de trois à quatre semaines, persiste pendant un an et plus pour disparaître ensuite. Chez le lapin cette

anaphylaxie ne survient pas ni ne disparaît pas aux mêmes dates ; mais la courbe est analogue.

Peut-on pousser la comparaison plus loin ?

L'hypersensibilisation du lapin se traduit soit par la mort aiguë, soit par une cachexie progressive. M. Arthus ajoute à ces phénomènes anaphylactiques la production d'un œdème local au point d'inoculation. Pour notre part nous n'avons jamais obtenu cette tuméfaction chez l'animal.

Chez l'enfant ce phénomène local, nous l'avons montré, est la règle dans certaines circonstances. Mais la mort par réinjection sérique a-t-elle été constatée ? Les cas de mort par sérothérapie, colligés par Gottstein (1), seraient au nombre de dix-sept. Nous nous empressons de dire qu'aucune de ces observations ne résiste à la critique. Il ne s'agit, dans aucun de ces cas, de décès qui soient réellement dus au sérum lui-même.

Un fait, interprété comme phénomène d'anaphylaxie sérique chez l'homme, récemment publié par Von Pirquet (2), mérité d'être signalé. Un enfant, à qui 27 jours auparavant on avait fait une injection de sérum antidiphtérique, reçoit une nouvelle injection de 16 centimètres cubes de sérum de cheval. Au bout de dix minutes de l'urticaire survient, cette éruption se généralise rapidement à tout le corps. Quinze à vingt minutes après l'injection l'enfant se refroidit, ses yeux se convulsent, ses extrémités se cyanosent, son pouls est incomptable. Ces phénomènes ont été passagers. L'enfant a été tiré de cet état de collapsus sous l'influence de quelques excitants. Von Pirquet explique cet accident par ce fait que l'injection a été pratiquée dans les veines, qu'il s'agissait en somme d'une réinjection intraveineuse. Il rapproche ce phénomène de celui observé chez le lapin hypersensibilisé. Chez cet animal en effet, la réinjection intraveineuse peut entraîner de la dyspnée, des convulsions, une mort rapide quand il est anaphylactisé.

Si l'on en juge par cette observation, unique d'ailleurs, la réinjection intraveineuse chez l'homme en état d'anaphylaxie pourrait provoquer des accidents graves.

(1) Gottstein, Ueber Todesfalle welche bei der Anwendung der Diphterieheilserum beobachten worden sind. *Therapeut. Monatschrift*, 1896, H. 5.

(2) Von Pirquet, Neuere Beobachtungen über die Serumkrankheit. *Verhandl. der Gesellsch. für Kinderheilkunde in Meran*, 1905.

Chez le lapin les réinjections sériques sous-cutanées fréquentes et nombreuses entraînent la mort en quelques semaines, après une cachexie progressive. La santé générale d'un enfant sera-t-elle altérée par des réinjections sériques répétées et multiples ? Les deux observations suivantes déjà publiées partiellement, dans les mémoires de M. Marfan et de ses élèves, vont répondre à cette question.

Obs. 1. — W. O..., âgé de trois ans et demi, entre le 15 octobre 1904, au Pavillon de la diphtérie pour une angine lacunaire non diphtérique. Dès son entrée, on lui injecte 20 centimètres cubes de sérum. Le 21 octobre, urticaire intense, généralisée avec température à 39°3 ; le 22, tout a disparu et la température est normale. Le 23, on récolte son sérum et on constate que son mélange avec le sérum de cheval ne donne aucun trouble. On renouvelle l'expérience le 24, lorsque l'urticaire a disparu et on obtient une réaction positive légère.

Le 29 octobre, on réinjecte 5 centimètres cubes de sérum sur l'abdomen ; le lendemain, on constate un empâtement œdémateux avec teinte ecchymotique occupant une assez grande partie de l'abdomen ; il n'y a pas d'engorgement ganglionnaire ; la température est à 38° ; l'œdème et la fièvre ont disparu le lendemain ; il ne reste que la teinte ecchymotique. On recherche ce jour là la réaction, de précipitation ; on la constate après trois heures ; elle est très nette. Le 3 novembre, on réinjecte 5 centimètres cubes de sérum ; le 4, œdème autour de l'injection, avec rougeur sans gonflement ganglionnaire. Le 5, la réaction des précipitines est positive. Le 7 novembre, on réinjecte pour la quatrième fois 5 centimètres cubes de sérum. Le 8, gonflement léger autour de l'injection : réaction des précipitines peu accusée.

Le 10 novembre, l'enfant sort de l'hôpital; mais le 15 les parents, effrayés par un léger rhume, le ramènent au Pavillon ; on lui refit une injection de sérum (10 centimètres cubes). Il ne se produisit aucun gonflement au niveau de l'injection, mais le lendemain il présenta une urticaire légère et qui ne dura que vingt-quatre heures. Pas de fièvre.

Le 17, réaction des précipitines positive, mais faible.

Le 24, sixième réinjection de sérum (5 centimètres cubes) ; très léger œdème au niveau de l'injection ; le 25, réaction précipitante positive très faible après trois heures. Pendant tous ces traitements sériques l'état général de l'enfant fut très satisfaisant, la santé n'a pas été altérée.

Obs. 2. — Hélène Le Serg, âgée de six ans, entrée au Pavillon de la diphtérie le 8 mai 1902. Canularde, elle est gardée au Pavillon depuis cette époque. Pour qu'elle ne contracte pas la diphtérie, depuis près de trois ans elle a reçu à titre préventif une injection de sérum antidiphtérique tous les mois ou tous les deux mois environ.

Le 15 juillet 1904, M. Marfan la présenta à la Société médicale des hô-

pitaux de Paris, elle venait de recevoir sa vingt-quatrième injection et avait absorbé en deux ans et demi 160 centimètres cubes de sérum. Or, jamais elle n'avait eu le moindre accident local au niveau des injections : jamais elle n'avait eu ni éruptions ni phénomènes douloureux, sa santé générale était restée bonne.

Le 22 octobre 1904, on lui fit une injection de 5 centimètres cubes de sérum ; c'était la vingt-cinquième. Le soir on recueillit du sang, et on put s'assurer que son sérum ne précipitait pas le sérum de cheval. Le lendemain de cette vingt-cinquième injection, on voit autour de la piqûre un peu de rougeur, d'œdème, et la température monte à 38° ; deux jours après, petit abcès à ce niveau ; cet abcès s'ouvrit spontanément par la suite et guérit très vite. Il parut et il paraît encore vraisemblable qu'il y avait eu là un accident fortuit dû à une faute d'asepsie. Cependant un doute était resté à ce sujet et M. Marfan se proposa d'observer minutieusement ce qui se passerait à la prochaine injection.

Celle-ci fut faite le 20 novembre 1904 ; le soir même apparut dans la partie inférieure gauche de l'abdomen où la piqûre avait été faite un léger œdème, la température monta à 38° ; le lendemain l'œdème a augmenté et est devenu douloureux ; la peau est restée pâle ; ganglions inguinaux un peu gonflés. Ces phénomènes ont disparu le lendemain. Le 22 et le 24 la recherche des précipitines est restée négative.

Le 15 décembre la vingt-septième injection fut faite au-dessous de l'omoplate gauche (5 cent. cubes) ; or le lendemain on vit autour de l'injection un œdème considérable, blanc, douloureux, avec gonflement des ganglions axillaires. La température est de 37° 9. Tous ces phénomènes ne disparaissent que le 18 décembre. La recherche des précipitines faite le 16 décembre est négative.

Le 9 février 1905, nouvelle injection de 5 centimètres cubes de sérum sur le ventre et à droite (vingt-huitième injection) ; le soir, œdème douloureux autour de la piqûre, la température est de 37°8. Le 10, l'œdème a un peu augmenté et la grande lèvre droite est un peu gonflée. Température normale. Le 11, diminution notable de l'œdème qui a disparu le 12. Cette poussée a été moins forte que les précédentes.

Le 9 septembre 1905, l'examen du sérum de l'enfant ne permet d'y déceler ni la présence du sérum de cheval ni celle de précipitine. Le 11, injection de 2 centimètres cubes de sérum à la cuisse droite : au bout d'un quart d'heure tuméfaction et rougeur au point d'inoculation (vingt-neuvième injection). Le 12, la tuméfaction et la rougeur disparaissent, le sang de l'enfant contient du sérum de cheval et pas de précipitine.

Le 13, injection de 2 centimètres cubes à la cuisse gauche (trentième injection). Immédiatement la région se tuméfie, devient rouge. Cet œdème persiste toute la journée et disparaît le lendemain. Sur la cuisse droite au point où a été faite la dernière piqûre de sérum un léger œdème réapparaît pendant quelques heures. Il ne se produit pas d'éruption ortiée généralisée. Une petite plaque d'urticaire seule apparaît sur l'abdomen.

Le 15, injection de 1 centimètre cube de sérum sur la cuisse droite (trente et unième injection). Au bout d'une heure la région où a été faite l'injection se tuméfie devient rouge, une plaque isolée d'urticaire réapparaît sur l'abdomen. Le lendemain toute trace d'œdème a disparu. L'examen du sang montre que le sérum de cheval persiste jusqu'au 27 septembre, c'est-à-dire pendant quatorze jours. Ce jour-là seulement la précipitine apparaît, elle est en somme très tardive par rapport à l'accident sérique. Elle subsiste jusqu'au 3 octobre.

Le 20 obtobre, réinjection de 2 centimètres cubes de sérum antidiphtérique (trente-deuxième injection) à la cuisse gauche. L'œdème et la rougeur de la cuisse surviennent deux heures après la piqûre. Ils sont peut-être plus marqués que lors de l'injection du mois de septembre. Ce phénomène disparaît le 22.

Le 24, réinjection de 2 centimètres cubes (trente-troisième injection) à la cuisse droite. Le point d'inoculation se tuméfie ; mais l'œdème et la rougeur sont moins vifs que le 20 octobre. Au niveau de l'injection pratiquée ce jour-là un peu de tuméfaction réapparaît.

L'examen du sérum de l'enfant ne permet pas de déceler la présence de précipitine. Le sérum de cheval persiste jusqu'au 12 novembre, soit pendant vingt-trois jours après l'injection du 20 octobre.

Aucune réinjection n'est faite à l'enfant jusqu'au 15 juin 1906. A cette époque elle présente une légère angine lacunaire : l'examen bactériologique y démontre du bacille diphtérique court. L'enfant a 38° de température. Une réinjection de 20 centimètres cubes de sérum est pratiquée à l'enfant. *Il ne se produit au niveau du point d'inoculation qu'une légère tuméfaction beaucoup moindre que celle observée aux injections précédentes.* Cet œdème a disparu le lendemain, la température est normale le surlendemain. L'état général de l'enfant, sa nutrition restent excellents.

La première observation, celle de W. O., nous montre un enfant qui à la première injection de sérum présente des accidents : une urticaire généralisée au sixième jour. A la première réinjection, la réaction est locale, intense et immédiate. Aux réinjections suivantes, qui sont au nombre de quatre, les phénomènes sériques sont de moins en moins importants. L'état général de l'enfant n'a nullement été altéré à la suite de ces dernières réinjections

La deuxième observation, celle d'Hélène Leserg, concerne une enfant à qui il fut fait trente-quatre inoculations sériques. Jusqu'à la vingt-quatrième il n'y eut aucune réaction, ni urticaire généralisée, ni phénomène local. Après la vingt-quatrième injection jusqu'à la dernière, l'enfant présenta chaque fois un œdème local accompagné d'une légère élévation

thermique. Cette réaction ne s'est pas accrue, elle tend au contraire à l'heure actuelle à s'atténuer. L'état général de l'enfant, sa nutrition ne sont en aucune façon altérés par ces injections répétées.

De ces deux observations il résulte clairement que des injections sous-cutanées de sérum pendant longtemps répétées, ne troublent en rien la santé du sujet. La réaction qui succède aux premières réinjections peut aller en s'atténuant, l'enfant semble s'immuniser contre l'injection sérique. Enfin l'hypersensibilisation peut faire pendant longtemps défaut chez l'homme. Nous insistons sur ces faits qui ont des conséquences pratiques importantes.

Les injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique chez l'homme, même lorsqu'elles sont fréquemment et longtemps renouvelées, ne provoquent aucun trouble de la santé générale. Nous n'avons retrouvé chez l'enfant ni l'amaigrissement, ni l'état de cachexie que nous avons obtenus dans des conditions analogues chez le lapin.

L'homme est capable, après avoir présenté des signes d'une hypersensibilisation manifeste à la réinjection sérique, de réagir moins violemment aux réinjections suivantes. L'anaphylaxie s'atténue par la répétition des inoculations.

L'anaphylaxie sérique existe donc chez l'homme. Une première injection provoque au bout de quelque temps des modifications dans son organisme, un état d'hypersensibilité qui se traduit lors de la réinjection suivante par une réaction plus violente et plus rapide. Si les réinjections sont nombreuses et répétées, l'intensité des accidents loin de s'accroître va s'atténuant. A l'anaphylaxie semblerait succéder l'immunité.

En résumé, chez l'homme comme chez le lapin, il existe de l'anaphylaxie pour le sérum de cheval, seulement chez lui, à l'inverse de ce qui se passe chez le lapin, la séro-anaphylaxie est inconstante ; elle finit par disparaître au bout d'un certain temps. Elle consiste en ce que, après une réinjection, les accidents sont plus fréquents, beaucoup plus précoces, plus intenses et en général plus courts. Les accidents de réinjection ne nous ont jamais paru chez l'enfant avoir de suites sérieuses; par conséquent l'existence de cette séro-anaphylaxie ne saurait en aucun cas s'opposer à une réinjection quand le médecin la croit utile.

L'étude comparée que nous venons de faire des accidents de l'injection et de la réinjection de sérum nous permettra-t-elle de serrer de plus près le problème de la pathogénie des accidents sériques ?

C'est la dernière question que nous voulons nous poser. Au cours de la maladie sérique consécutive à un premier traitement, toute éruption intense s'est accompagnée de production de précipitines. L'apparition de ces anticorps a suivi de près l'accident éruptif. La réinjection entraîne des manifestations cliniques plus précoces que celles de la première sérothérapie : la précipitine fait alors aussi une apparition plus hâtive. Il y a donc un parallélisme évident entre ces deux sortes de phénomènes cliniques et hématologiques, entre l'accident cutané et la formation des précipitines. Il vient naturellement à l'esprit de rechercher un rapport de cause à effet entre l'apparition de ces anticorps et les érythèmes de la sérothérapie. On est conduit à soulever l'hypothèse qu'il se passe dans les capillaires de l'organisme le même phénomène qu'*in vitro* : un précipité. Ce précipité produirait mécaniquement les éruptions sériques en troublant la circulation cutanée.

Cette théorie des embolies capillaires éphémères a l'avantage d'expliquer ce mode de réaction si spécial : l'œdème local de réinjection. Ce phénomène est en effet intense, quand le sérum du sujet possède des précipitines, quand il a les propriétés d'un antisérum. Il se produit immédiatement dès que l'antisérum et le sérum sont en présence ; il se produit là où ils sont en présence, au point de contact des deux liquides, au lieu de l'injection. Ce sont des analogies frappantes avec les phénomènes qui se passent *in vitro* : bien plus l'antisérum et le sérum, lors d'une inoculation, sont dans les proportions les plus favorables à la formation d'un précipité. Nous savons que, dans les expériences *in vitro*, pour que le précipité soit abondant, il faut mettre en présence une plus grande quantité, au moins cinq fois plus d'antisérum que de sérum. Or, *in vivo*, lors d'une réinjection, nous mettons en présence quelques centimètres cubes de sérum étranger et toute la masse de l'antisérum qui n'est autre que le sérum du sujet injecté.

Les objections qui ont été faites à cette théorie de la précipitation locale et *in vivo* s'appuient sur les expériences suivantes : Un anti-

sérum humain est injecté dans les veines de neuf malades à la dose de 15 à 20 centimètres cubes par MM. Widal et Rostaine. Sept de ces malades ne présentèrent pas trace d'accidents immédiats. MM. F. Widal et Rostaine (1) concluent que, si la précipitation *in vivo* était réelle, il surviendrait des accidents d'une façon constante. M. Arthus (2), comme nous l'avons expliqué dans un chapitre précédent, a fait des expériences analogues sur le lapin : il donne des conclusions identiques. A ces auteurs nous répondrons que nous aurions été étonné de voir se produire des accidents sériques dans leurs conditions d'expérience. Ils ont en somme mis en présence quelques centimètres cubes (15 à 20) d'antisérum avec une masse considérable de sérum (tout le sérum contenu dans l'organisme du lapin ou de l'homme). Or, nous savons qu'en agissant ainsi *in vitro*, nous n'aurions point de précipité ; il ne s'en produira donc pas *in vivo*.

Il est donc impossible de s'appuyer sur les résultats expérimentaux et cliniques de ces auteurs pour conclure à une différence profonde entre les phénomènes qui peuvent se passer dans les vaisseaux de l'organisme et ceux qui se produisent dans le tube à expérience.

(1) Widal et Rostaine, Sur la pathogénie des accidents sériques. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 26 mai 1905.

(2) Arthus, Sur la séro-anaphylaxie du lapin. *C. R. Soc. de Biologie*, 6 juillet 1906.

TROISIÈME PARTIE (1)

CHAPITRE PREMIER

Les conditions de persistance de l'immunité passive antidiphtérique.

L'immunité contre une maladie ou une infection expérimentale est acquise par l'homme ou l'animal de deux manières. A la suite d'une première atteinte de la maladie ou d'une infection antérieure, l'organisme est devenu spontanément réfractaire à toute récidive. L'homme ou l'animal possède alors une *immunité active*. Cette immunité est de très longue durée. Elle s'oppose *à l'immunité passive* qui est obtenue par transmission à un individu ou à un animal de propriétés préventives ou antitoxiques formées dans l'organisme d'un autre animal. Le véhicule habituel de ces substances immunisantes est le sérum de cet animal qui est en général d'une autre espèce. La sérothérapie antidiphtérique est un type de cette immunisation. L'immunité passive est de courte durée.

La durée de cette immunité passive dépend de l'origine du sérum utilisé.

Ramson et Kitashima ont en effet montré que l'immunité passive obtenue par injection à un animal d'un sérum hétérogène a une durée

(1) Cette troisième partie a été faite en collaboration avec le docteur Weill-Hallé.

notablement plus courte que l'immunité conférée par un sérum de même espèce.

Tchistowitch a constaté qu'après une injection à un lapin d'un sérum hétérogène, qui était en ce cas du sérum d'anguille, le lapin injecté présentait des propriétés particulières. Le mélange d'une certaine quantité de son sérum avec du sérum d'anguille donnait lieu à un précipité. Des recherches pratiquées sur diverses espèces animales, permirent d'envisager ce phénomène comme une réaction assez générale : il se produirait chez l'animal injecté une substance spécifique, un anticorps précipitogène, une précipitine.

Bordet et Tchistowitch, rapprochant de cette notion les données de Ramson et Kitashima, émirent l'hypothèse que la disparition rapide de l'immunité passive était fonction de l'apparition de précipitine. Toutes les recherches ultérieures ont eu pour but de vérifier cette hypothèse.

Hamburger et Von Pirquet, injectant à des lapins du sérum antiscarlatineux de Moser, avaient constaté qu'au moment précis, où il devenait impossible de déceler ce sérum à l'aide d'un antisérum, la faculté d'agglutination disparaissait. Assimilant l'antitoxine à la précipitine, Hamburger et Dehne (1) supposèrent que cette antitoxine elle-même devait disparaître dans les mêmes conditions. Ils considéraient en outre que le sérum étranger introduit dans le sang de l'homme ou du lapin ne pouvait plus être retrouvé lors de l'apparition des anticorps ou précipitines qui « entraînent le sérum étranger et le soustraient à la recherche ». Entreprenant des expériences sur le lapin à l'aide du sérum antitétanique de cheval, ils se proposent d'établir parallèlement dans le sang du lapin inoculé les variations de la teneur en sérum étranger et du pouvoir antitoxique.

La réaction précipitante obtenue en présence d'un antisérum avec une dilution plus ou moins forte du sérum de l'animal en expérience, leur permet de suivre la disparition du sérum étranger injecté. L'injection du sang du lapin en expérience à une souris recevant de la toxine tétanique, leur indique la valeur antitoxique. Ils concluent à un parallélisme assez exact des courbes traduisant ces deux groupes

(1) Hamburger et Dehne, Uber passive Immunisierung mit artfremden Serum. *Wien. klin. Woch.*, 1902, n° 16 ; *Gesellsch. der Aerzte, in Wien*. 15 avril 1904.

d'expériences. Dans certains cas cependant, ils ont pu voir disparaître le pouvoir antitoxique malgré la persistance en faible quantité d'ailleurs de sérum de cheval.

Hamburger et Dehne instituent une deuxième série d'expériences. Un animal, ayant acquis la propriété de précipiter le sérum de cheval reçoit une injection d'un sérum antitétanique de cheval ; dans ce cas, les épreuves montrent la disparition très rapide et simultanée du pouvoir antitoxique et de la réaction spécifique de la présence du sérum de cheval. Ils concluent que cette disparition rapide du pouvoir antitoxique et de la réaction spécifique est étroitement subordonnée à la présence ou à l'apparition de précipitine. Des recherches ultérieures de Sakharoff (1) confirment en tous points les résultats de Hamburger et Dehne : étudiant la persistance du pouvoir antitoxique conférée par une injection de sérum antidiphtérique de cheval à des lapins neufs, il la trouve plus grande que chez ses lapins antérieurement inoculés avec du sérum de cheval non immunisé.

Shibayama (2) institue une série de recherches sur les agglutinines et les bactéryolysines. Il voit que l'injection de sérum hétérogène comporte un raccourcissement de la durée du pouvoir agglutinant ou bactéryolytique, raccourcissement plus manifeste au cas de réinjections répétées. Il conclut très généralement à la production d'un antisérum sans préjuger de sa nature ou de son mode d'action.

Kraus et Pribram (3) reprennent les expériences de Dehne et Hamburger et obtiennent des résultats analogues à ceux de ces auteurs, assez opposés par contre aux données émises dans un travail antérieur par Kraus lui-même, en collaboration avec Eisenberg (4). Leur interprétation seule diffère un peu des conclusions de Hamburger et Dehne ; ils n'acceptent pas l'entraînement mécanique des corps immu-

(1) Sakharoff (Inst. med. experim. Franckfort). Ueber injectionen von Diphterienantitoxin bei Thieren welche mit normalen Pferdserum vorbehandelt waren. *Centralbl. f. Bakter. I. Origin.*, t. XXXIX, 16 juin 1905.

(2) Shibayama, *Centralbl. f. Bakter. Origin.*, t. XLII, 15 août 1906.

(3) Kraus et Pribram, Ueber Beziehungen der Immunkorper zür pracipitinogen Substanz des Blutserums. *Centralblat f. Bakters*, 16 juin 1905, t. XXXIX.

(4) Kraus et Eisenberg, Ueber Immunienerung mit Immunsubstanzen. *Centralblatt f. Bakt.*, 1902, Bd. 31, *Orig.* S. 108

nisants par la précipitine, mais ils admettent une neutralisation réelle par la substance précipitogène de l'antitoxine et d'autres substances immunisantes comme l'agglutinine.

En résumé, l'ensemble de ces recherches mène à une conclusion commune : la disparition du pouvoir antitoxique est subordonnée à l'apparition de la substance précipitogène, qu'il y ait entraînement mécanique de l'antitoxine dans la formation du précipité ou seulement neutralisation par la substance précipitogène.

En opposition avec de tels résultats, nous trouvons d'abord les constatations de Wassermann et Brücke (1). Ces auteurs procèdent à une première expérience. Ils immunisent un lapin contre le sérum de chèvre et d'autre part recueillent un sérum de chèvre immunisée contre le bacille typhique. Mettant au contact le sérum du lapin et celui de la chèvre, ils ont un précipité, ils décantent le liquide et ajoutent encore du sérum de lapin ; renouvelant cette manœuvre jusqu'à absence de précipité, jusqu'à épuisement de la substance précipitogène, ils constatent que le liquide surnageant ainsi obtenu a conservé toutes ses propriétés antitoxiques. Ils ont la preuve que ce liquide ne contient plus de substance capable de précipiter avec du sérum de chèvre, par ce fait que, injecté à des lapins, il ne produit aucune substance précipitogène pour le sérum de chèvre. Or, le liquide incapable de provoquer la formation de substance précipitogène ne donne cependant pas au cobaye une immunité plus longue que le même sérum non modifié antérieurement. Un second groupe d'expériences montrent à ces mêmes auteurs que la présence d'une substance précipitogène ne peut pas entrer en jeu pour neutraliser le pouvoir hémolytique. Ils en concluent qu'elle n'a pas non plus d'action sur tout autre ambocepteur, une antitoxine, par exemple. Ils croient finalement à la formation dans l'organisme d'un antiambocepteur spécifique, indépendant de la substance précipitogène.

En résumé, ces constatations permettent de soutenir deux théories opposées : l'une, s'appuyant sur la disparition de l'immunité connexe de

(1) Wassermann et Brücke, Ueber den Einfluss der Bildung von Eiweiss-precipitinen auf die Dauer der passiven immunität. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. L, f. 2, 14 mai 1905.

l'apparition des précipitines, subordonne ces deux faits l'un à l'autre : l'autre, considérant la dissociation possible des deux phénomènes, admet la production d'une substance anti-immunisante, d'un anti-ambocepteur, indépendante de la précipitine.

Nous nous sommes proposé d'élucider les contradictions de faits relevées dans les expériences antérieures et de préciser les conditions de persistance de l'immunité passive. Nos recherches se fondent sur l'expérimentation et sur l'observation clinique. Nous aurons lieu de considérer ensuite si l'étude rigoureuse des faits peut nous conduire à une interprétation rationnelle. Par une série d'expériences *in vitro* nous essaierons de déterminer les relations de la précipitine et de la substance immunisante.

§ 1. — Etude expérimentale (1).

Nos expériences ont consisté dans l'injection aux animaux de sérum antidiphtérique de cheval.

Au bout de quelques jours, nous injections aux mêmes animaux de la toxine diphtérique. Remarquons que la dose de sérum, variable suivant les cas, a toujours été supérieure à la quantité nécessaire pour protéger l'animal contre la dose de toxine injectée ultérieurement. L'animal choisi a été le lapin, parce que le sérum de cheval injecté provoque constamment chez lui l'apparition de substance précipitogène. Par contre, ce n'est pas un animal de choix pour l'essai de la toxine diphtérique. Aussi avons-nous pris soin d'utiliser toujours des doses suffisamment massives pour être mortelles à coup sûr. Chaque expérience était accompagnée d'ailleurs d'un contrôle, établissant la valeur de la toxine injectée. L'animal de contrôle mourait habituellement dans les 48 heures. Après l'injection de sérum antidiphtérique, l'animal était examiné quotidiennement : l'on suivait ainsi la marche d'élimination du sérum étranger et l'on surveillait l'apparition de la précipitine. La présence du sérum étranger était constatée par la réaction suivante : le sérum du

(1) Cette étude a été résumée en note à la *Société de Biologie*. Sur les conditions de persistance de l'immunité passive antidiphtérique : Weill-Hallé et H. Lemaire, juillet 1906.

lapin était mis au contact d'un sérum de lapin fortement immunisé contre le sérum de cheval : se produisait-il un précipité, si minime fût il, la présence du sérum de cheval pouvait être affirmée.

La toxine, obligeamment fournie par l'Institut Pasteur, était injectée suivant les cas, soit avant, soit aussitôt ou quelque temps après la disparition du sérum étranger du sang du lapin.

Nous avons en outre pratiqué ces mêmes recherches sur des lapins ayant subi à des intervalles bien déterminés deux ou plusieurs réinjections. Les recherches de Pirquet et Schick, dont nous avons en partie confirmé les résultats, ont montré que les réinjections, pratiquées lorsque l'animal a acquis récemment ou antérieurement le pouvoir précipitogène, provoquent une apparition beaucoup plus précoce des précipitines et une disparition plus rapide du sérum étranger. Nous devions donc élucider dans ces cas l'évolution du pouvoir antitoxique au regard de ces modifications du sérum.

PREMIER GROUPE

Lapins ayant reçu une seule injection de sérum antidiphtérique et sur lesquels on pratiqua une injection de toxine après la disparition du sérum de cheval.

Lapin n° 35. — Poids : 2.200 grammes.

Le 25 novembre 1905, injection de 7 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 6 décembre 1905, l'examen sérique montre que le sérum de cheval est encore présent à l'état de traces, la précipitine est très abondante.

Le 8, le sérum étranger a disparu complètement, la précipitine est abondante.

Le 11, injection de toxine diphtérique, l'animal s'amaigrit et meurt au bout de 48 heures, pesant 1.950 grammes.

Les lésions trouvées à l'autopsie sont les suivantes : congestion sous-pleurale, péritonéale, hémorragie des capsules surrénales et congestion rénale.

Ces lésions sont caractéristiques de l'intoxication diphtérique.

Lapin n° 30. — Poids : 2.725 grammes.

Le 16 février 1906, le lapin reçoit une injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes de sérum.

Le 26, le sérum de cheval persiste en petite quantité. La précipitine est apparue, elle n'est qu'à l'état de traces.

Le 28, le sérum de cheval est éliminé, la précipitine est abondante.

Ce même jour une injection de toxine diphtérique est pratiquée à ce lapin. Cette injection sous-cutanée le tue en 24 heures.

L'autopsie montre les mêmes lésions que le lapin précédent. Le poids à la mort n'est plus que 2.450 grammes.

Lapin n° 39. — Poids : 2.950 grammes.

Le 2 décembre 1905, l'animal reçoit une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum.

Le 4, examen sérique : le sérum de cheval est abondant dans le sang, la précipitine n'existe pas. Poids : 3.120 grammes.

Le 6, le sérum de cheval est peu abondant, la précipitine est toujours absente. Poids : 3.150 grammes.

Le 8. le sérum de cheval est peu abondant. la précipitine fait encore défaut. Poids : 3. 150 grammes.

Le 10,le sérum de cheval n'est plus qu'en traces,la précipitine est apparue. Elle est en très petite quantité. Poids : 3.010 grammes.

Le 12, le sérum de cheval a disparu complètement, la précipitine aussi. Poids : 3.020 grammes.

Le 14, injection de toxine diphtérique. Le lapin meurt en 56 heures. Il présente toutes les lésions congestives et hémorragiques de l'intoxication aiguë de la diphtérie. Il a maigri considérablement, il ne pèse plus que 2.600 grammes.

En résumé,les trois lapins succombent à une injection de toxine pratiquée après la disparition du sérum étranger et l'apparition de la précipitine. La mort survient en 24, 48 et 56 heures. Le sérum de cheval a disparu le 11e, 13e et 10e jour. La précipitine apparut le 10e, 11e et 8e jour. La toxine fut injectée dans un cas le jour même de la disparition du sérum de cheval, dans les deux autres cas, deux et trois jours après cette disparition. De ces résultats on ne pouvait rien conclure sur le rôle de la précipitine ou de la persistance du sérum étranger dans la disparition de l'immunité : ils nous donnaient une simple indication sur le moment où cette immunité disparaît après une injection. Ils nous montraient accessoirement la coexistence possible du sérum étranger et de la précipitine. Ce dernier fait s'est vérifié pour nous dans bien d'autres expériences et contredit la première affirmation d'Hamburger et Dehne que nous avons indiquée plus haut.

Un second groupe d'expériences met en valeur ces premières données.

DEUXIÈME GROUPE

Ce groupe concerne des lapins qui ont subi deux séries d'injections de sérum antidiphtérique ; à la suite de la deuxième série, le sérum de cheval une fois éliminé, ils reçoivent une inoculation de toxine diphtérique.

Lapin n° 55. — Poids 1.900 grammes.

Le 28 février 1905, injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum. Des examens répétés montrent que la précipitine apparaît le 13 mars. Le sérum de cheval disparaît ce même jour ; la présence de la précipitine est très courte, cet anticorps a disparu le 17 mars. Le 3 avril 1905, poids : 2.350 grammes, le lapin reçoit une nouvelle injection de sérum antidiphtérique : 4 centimètres cubes par la voie sous-cutanée. Le 6 avril, le sérum de cheval est présent, la précipitine a fait son apparition.

Le 9, le sérum de cheval a disparu, la précipitine est abondante.

Le 11, injection de toxine diphtérique. Mort en 24 heures avec des lésions congestives multiples : suffusions sanguines sous-pleurales, sous-péritonéales, congestion des capsules surrénales. Amaigrissement. Poids : 1.150 grammes.

Lapin n° 54. — Poids : 1.715 grammes.

Le 28 février 1906, injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. Le sérum de cheval a disparu le 13 mars, la précipitine apparaît ce même jour en traces. Le 17 mars, elle n'existe plus.

Le 3 avril 1906, première réinjection : 4 centimètres cubes de sérum antidiphtérique par la voie sous-cutanée. Six jours après, le sérum de cheval a disparu, la précipitine est présente en quantité notable.

Le 8 mai, la précipitine a disparu.

Le 11, deuxième réinjection : 6 centimètres cubes par la voie sous-cutanée. Poids : 2.090 grammes.

Le 15, le sérum de cheval est encore en traces, la précipitine est présente.

Le 16 mai, le sérum de cheval a disparu, la précipitine est abondante.

Ce même jour, une injection de toxine diphtérique est faite à l'animal. Elle provoque la mort en 24 heures avec les lésions congestives habituelles de la diphtérie et un amaigrissement considérable. Poids : 1.730 grammes.

Lapin n° 70. — Poids : 2.080 grammes.

Le 11 juillet 1906, injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 19, le sérum de cheval est présent en petite quantité. La précipitine est apparue : elle est à l'état de traces.

Le 21, le sérum de cheval est éliminé, la précipitine est abondante.

Le 11 août 1906, un examen du sang de l'animal montre l'absence de précipitine. Elle a disparu. Ce même jour, réinjection de 4 centimètres cubes

de sérum antidiphtérique par la voie intraveineuse. Poids : 2.100 grammes.

Le 16, un examen sérique montre que le sérum de cheval a déjà disparu, la précipitine est abondante. Une injection de toxine diphtérique faite ce même jour provoque la mort en 24 heures avec les lésions caractéristiques. Amaigrissement. Poids : 1.860 grammes.

Lapin n° 71. — Poids : 2.470 grammes.

Le 13 juillet 1906, injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum.

Le 19, la précipitine n'a pas encore fait son apparition,le sérum de cheval est encore présent.

Le 22, la précipitine est présente, le sérum de cheval n'a pas encore complètement disparu, il est en traces. Ce n'est que le 23 juillet qu'il n'est plus décelable.

Le 11 août 1906, la précipitine est absente. Poids : 2.580 grammes. Une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes est faite à l'animal.

Le 16, le sérum de cheval n'existe plus, la précipitine est abondante.

Ce même jour,une injection de toxine faite à l'animal le tue en 20 heures : à l'autopsie on trouve les lésions caractéristiques de l'intoxication diphtérique. Amaigrissement notable. Poids : 2.350 grammes.

Lapin n° 47. — Poids : 2.120 grammes,

Le 8 février 1906, injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 19, la précipitine est présente, le sérum de cheval existe encore.

Le 20, il disparaît.

Le 26 mars, un examen de sang montre que la précipitine est absente. Une réinjection de 4 centimètres cubes de sérum est pratiquée ce même jour. Poids : 2.310 grammes.

Le 31, la précipitine est présente, le sérum de cheval est en traces.

Le 1er avril, celui-ci disparaît.

Le 22, la précipitine n'est plus constatée dans le sang.

Une deuxième réinjection de sérum antidiphtérique est pratiquée : 6 centimètres cubes par la voie sous-cutanée. Poids : 2.350 grammes.

Le 25, le sérum du cheval est encore présent, la précipitine n'est pas apparue.

Le 27, la précipitine est abondante, le sérum de cheval a disparu.

Le 29, une injection de toxine diphtérique est faite à l'animal ; celui-ci meurt en 24 heures.

Les lésions habituelles de l'intoxication diphtérique sont trouvées à l'autopsie. Amaigrissement : Poids : 1.990 grammes.

Lapin n° 43. — Poids : 2.160 grammes.

Le 13 février 1906, injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 22, le sérum de cheval est présent ; la précipitine n'est pas encore apparue.

Le 24, le sérum de cheval existe encore dans le sang ; la précipitine est encore absente.

Le 25, le sérum de cheval a disparu, la précipitine est en traces.

Le 3 avril 1906, la précipitine n'existe plus dans le sang du lapin. Poids : 2.305 grammes.

Ce même jour, 4 centimètres cubes de sérum sont inoculés à l'animal par la voie sous-cutanée.

Le 7, la précipitine est absente, le sérum de cheval est présent.

Le 11, le résultat de l'examen sérique est identique à celui obtenu le 7 avril.

Le 12, la précipitine est en traces ; le sérum de cheval a disparu.

Ce même jour, une injection de toxine diphtérique tue l'animal en 22 heures. Les lésions trouvées à l'autopsie sont les lésions congestives habituelles de l'intoxication diphtérique. Amaigrissement. Poids : 2.010 grammes.

Lapin n° 51. — Poids : 2.030 grammes.

Le 16 février 1906, injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 24, le sérum de cheval est présent, la précipitine n'est pas encore apparue.

Le 25, le sérum de cheval est en traces, la précipitine est encore absente.

Le 27, le sérum de cheval disparaît, la précipitine apparaît.

Le 3 avril 1906, un examen sérique montre que la précipitine n'existe plus. L'animal reçoit alors une injection sous-cutanée de 4 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. Poids : 2.150 grammes.

Le 6, la précipitine est en traces, le sérum de cheval est présent.

Le 9, la précipitine est très abondante, le sérum de cheval n'existe plus.

Le 11, une injection de toxine diphtérique pratiquée entraîne en 24 heures la mort de l'animal.

A l'autopsie, l'on trouve les lésions congestives et hémorragiques habituelles de l'intoxication diphtérique. Amaigrissement. Poids : 1.980 grammes.

Lapin n° 60. — Poids : 2.290 grammes.

Le 13 mars 1906, injection de 4 centimètres cubes de sérum antidiphtérique par la voie intraveineuse.

Le 19, le sérum de cheval est en traces ; la précipitine n'a pas encore apparu.

Le 20, le sérum de cheval est toujours en traces ; la précipitine est encore absente.

Le 22, on peut encore déceler le sérum de cheval ; la précipitine est présente.

Le 26, le sérum de cheval a disparu ; la précipitine est abondante.

Le 10 avril, la précipitine disparaît du sang.

Le 22, une réinjection de 6 centimètres cubes de sérum antidiphtérique sous-cutanée est faite à l'animal. Poids : 2.025 grammes.

Le 25, le sérum de cheval est présent, la précipitine n'est pas encore apparue.

Le 26, le sérum de cheval est en traces, la précipitine est présente.

Le 27, le sérum de cheval a disparu, la précipitine est abondante.

Le 30 seulement, une injection de toxine diphtérique est faite à l'animal ; elle le tue en 24 heures. Les lésions hémorragiques de l'intoxication diphtérique sont trouvées à l'autopsie. Amaigrissement. Poids : 1.800 grammes.

Les animaux ont été soumis antérieurement, plus ou moins longtemps auparavant, à une ou plusieurs injections de sérum antidiphtérique et ont déjà fourni des précipitines. Etudiant ces lapins lors d'une dernière réinjection, nous avons vu le sérum de cheval disparaître d'une façon précoce ; dans 5 cas au cinquième jour, dans 2 cas au sixième jour, une seule fois au neuvième jour. Parallèlement l'apparition de la précipitine a été plus hâtive ; elle s'est montrée deux fois au troisième jour, trois fois au quatrième jour, deux fois au cinquième, et une fois au neuvième jour.

La toxine injectée lors de la disparition du sérum de cheval, soit trois fois au cinquième jour, une fois au septième, trois fois au huitième, et une fois au neuvième a entraîné la mort en 20 à 24 heures dans tous ces cas. Remarquons de suite que la mort a été à la fois plus précoce et plus foudroyante dans tous ces cas que lors d'une première injection.

Ces faits démontraient le parallélisme de la perte de l'immunité et des modifications du sérum dues soit à la disparition du sérum étranger, soit à l'apparition des précipitines.

La troisième série d'expériences permet d'élucider le rôle dévolu à chacun de ces deux facteurs.

TROISIÈME GROUPE

Ce groupe concerne des lapins qui possèdent encore du sérum de cheval en quantité notable dans leur sang, au moment de l'injection de toxine. — Parmi ces lapins, la plupart n'ont reçu qu'une seule injection de sérum.

Lapin n° 43. — Poids : 2.620 grammes.

Le 7 décembre 1905, injection sous-cutanée de 7 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 13, le sérum de cheval est présent, la précipitine n'existe pas encore.

Le 14, le sérum de cheval est encore en quantité notable, la précipitine

apparaît : elle est d'emblée abondante. Le même jour, il est fait à l'animal une injection de toxine diphtérique. L'animal ne s'amaigrit pas.

Le 20, il pèse 2.620 grammes. Sa survie est indéfinie.

Lapin n° 49. — Poids : 2.580 grammes.

Le 13 février 1906, injection de 8 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 22, le sérum de cheval est encore en quantité notable dans le sang de l'animal. La précipitine fait son apparition.

Une injection de toxine diphtérique est pratiquée à l'animal ce même jour. Il ne s'amaigrit pas : il pèse 2.530 grammes le 1er mars. Sa survie est indéfinie.

Lapin n° 52. — Poids : 2.255 grammes.

Le 16 février 1906, injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 22, le sérum de cheval est encore présent, la précipitine n'a pas encore fait son apparition. Une injection de toxine diphtérique faite à l'animal ce même jour n'a aucun résultat. Celui-ci ne s'amaigrit pas : il pesait le 22 février 2.060 grammes.

Le 1er mars, il pèse 2.040 grammes. La survie de l'animal est indéfinie.

Lapin n° 53. — Poids : 2.250 grammes.

Le 16 février 1906, injection sous-cutanée de 8 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 22, le sérum de cheval est encore assez abondant et la précipitine est absente.

Le 1er mars, il pèse 2.290 grammes.

La survie de l'animal est indéfinie.

Lapin n° 57. — Poids : 1.745 grammes.

Le 28 février, injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 5 mars, le sérum de cheval est encore présent. La précipitine n'est pas apparue.

Le 7, le sérum de cheval est encore facilement décelable. La précipitine ne s'est pas montrée.

Une injection de toxine diphtérique faite à l'animal ce même jour ne semble nullement le faire souffrir.

Le 7, il pèse 1.680 grammes avant l'injection toxique ; le 14, il pèse 1.680 grammes.

Cependant il meurt le 24 mars, dix-sept jours après l'injection. A l'autopsie, il ne présente aucune des lésions caractéristiques de la diphtérie.

Lapin n° 36. — Poids : 1.675 grammes.

Le 28 novembre 1905, injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 6 décembre 1905, le sérum de cheval est encore présent, la précipitine n'est pas encore apparue.

Le 8, la précipitine est en traces, le sérum de cheval est encore abondant.

Le 10, le sérum de cheval est décelable à l'état de traces, la précipitine est abondante.

Une injection de toxine diphtérique est faite ce même jour à l'animal. Il survit, mais il s'amaigrit et présente de l'albuminurie. Sa survie n'est que de 12 jours. Il meurt le 22 décembre. A l'autopsie, on ne trouve pas les lésions congestives de l'intoxication diphtérique. Poids : 1.520 grammes.

L'animal qui a été l'objet de l'expérience suivante a reçu la toxine diphtérique après une réinjection.

Lapin n° 61. — Poids : 2.070 grammes.

Le 13 mars 1906, injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 22, le sérum de cheval est encore en traces, la précipitine fait son apparition. Celle-ci n'est pas abondante : elle disparait le 29 mars.

Le 22 avril 1906, réinjection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum.

Le 27, le sérum de cheval a disparu ; la précipitine est déjà abondante.

Le 8 mai, la précipitine disparaît.

Le 11, réinjection sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 14, la précipitine est présente, le sérum de cheval existe encore.

Le 18, il disparaît.

A partir du 28 mai, la précipitine n'est plus décelable.

Ce même jour, l'on fait une troisième réinjection de sérum antidiphtérique à l'animal : 6 centimètres cubes par la voie sous-cutanée.

Le 31, le sérum de cheval est présent, la précipitine n'est pas encore apparue.

Ce n'est que le 1er juin qu'elle est décelable en traces.

Le 3, le sérum de cheval est encore en quantité appréciable. La précipitine est abondante. Poids : 2.250 grammes.

Ce jour-là, il est fait une injection de toxine diphtérique à l'animal. Elle ne provoque aucun malaise.

Il ne s'amaigrit pas, et survit indéfiniment.

Le 18 juin, poids, 2.270 grammes.

Ces sept lapins ont reçu une injection de toxine avant la disparition du sérum de cheval : soit trois le sixième jour, deux le septième, un le neuvième, un le dixième. Tous ces lapins ont survécu à l'exception du numéro 36, qui est mort d'ailleurs très tardivement, le 22e jour, soit douze jours après l'injection de toxine. Son sérum ne contenait alors plus que des traces de sérum de cheval.

Parmi les six autres lapins, trois ne possédaient pas encore de précipitines, les trois autres offraient une réaction évidente. Le septième lapin nous montre une particularité : l'expérience a porté sur lui lors d'une réinjection.

Le seul caractère commun à ces différents cas de survie consiste dans la persistance du sérum de cheval. L'absence ou la présence de précipitine paraît indifférente.

En résumé, cette étude expérimentale nous permet de conclure que *chez le lapin la disparition du sérum de cheval constaté à l'aide d'un antisérum coïncide avec la cessation de l'immunité*. Il existe un parallélisme étroit entre ces deux phénomènes. La précocité de l'un va de pair avec la précocité de l'autre. Au contraire, l'apparition du pouvoir précipitogène ne peut être considérée comme un témoin aussi rigoureux de la disparition de l'immunité.

§ 2. — Etude clinique.

Nos premières recherches ont eu pour but de déterminer la date de disparition du sérum de cheval chez les enfants ayant reçu une injection de sérum antidiphtérique. Dès le début de nos examens, nous avons remarqué qu'il convenait de mettre à part les enfants qui avaient présenté des accidents de sérum. Parmi les sujets qui n'ont jamais eu d'accidents sériques, il en est que nous avons pu observer longtemps et chez qui nous avons pu fixer ainsi la date précise de disparition du sérum étranger. D'autres en présentaient encore des traces à leur sortie du pavillon, et pour eux, nous ne pouvons fixer qu'approximativement la date d'élimination du sérum étranger. Nous avons enfin supprimé délibérement de notre relevé les sujets qu'une sortie prématurée avait soustraits trop tôt à nos investigations. De l'examen de 10 cas, il ressort clairement que la disparition du sérum de cheval chez les enfants s'observe en moyenne au bout de 32 jours, quand il n'y a pas eu d'accident sérique. Les dates extrêmes correspondent au 18e et au 51e jour. Cette durée de la présence du sérum de cheval dans le sang d'un enfant mérite d'être rapprochée de la durée de l'immunité, telle qu'on a pu la de-

terminer par l'observation clinique des sujets injectés préventivement ; cette durée a pu être être fixée à 25 jours en moyenne.

Quant aux enfants ayant présenté des accidents sériques, nous les avons encore subdivisés en deux classes, suivant qu'ils avaient ou non présenté des précipitines. Ceux qui ont eu des accidents sériques sans précipitine perdent généralement leur sérum de cheval vers le 21e jour après la première injection. Les dates extrêmes que nous avons observées sont le 12e et le 28e jour.

Quand le sérum de l'enfant acquiert la propriété de précipiter, la disparition du sérum de cheval est encore plus précoce. Elle survient en moyenne le 17e jour. Si exceptionnellement nous l'avons vu ne se produire que le 30e jour, nous avons pu la constater 10 jours après la première injection de sérum antidiphtérique.

De l'ensemble de ces résultats nous pouvons tirer la conclusion suivante : dans le sang d'un enfant qui ne présente pas d'accident sérique le sérum de cheval disparaît au moment où se perd habituellement l'immunité.

Chez un enfant qui a des accidents sériques, le sérum de cheval s'élimine plus rapidement ; il s'élimine plus vite surtout si des précipitines se forment dans le sang du sujet inoculé. Pouvions-nous aller jusqu'à supposer que, chez cet enfant qui a des accidents sériques importants, l'immunité antidiphtérique devait disparaître d'une façon plus précoce que chez le sujet qui reste indemne de toute manifestation sérothérapique.

Cette dernière conclusion ne pouvait être formulée que si nous apportions la preuve que tant qu'il existe du sérum de cheval dans le sang d'un individu, cet individu est immunisé.

Deux observations qui ont presque la valeur d'une expérimentation vont nous aider à appuyer cette hypothèse.

Le 27 octobre 1905, entra au Pavillon de la diphtérie une enfant de 10 ans : elle était atteinte d'une angine diphtérique maligne dont elle mourut au bout de quelques jours. Sa mère avait eu également à cette époque une angine diphtérique : celle-ci guérit. L'on nous amena les deux sœurs de notre malade pour leur faire une injection préventive de sérum.

Le 27 octobre 1905, il leur fut fait 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

L'une, Chap... Annette, âgée de cinq ans, nous revint le 20 novembre c'est-à-dire 24 jours après l'injection préventive. Elle n'avait fait aucun accident sérique ; l'enfant était atteinte d'une angine pseudo-membraneuse diphtérique commune. Cette angine était à bacilles de Loëffler longs. Etonnés du peu de durée de l immunité, nous examinons le sang de l'enfant avant de lui refaire une injection : il ne contenait aucune trace de sérum de cheval. Nous comprenions alors pourquoi l'enfant n'avait pas été protégée contre l'infection diphtérique. Il nous semble que cette observation clinique a la même valeur qu'une expérience qui consiste à inoculer de la toxine diphtérique à un animal dès qu'il a éliminé le sérum de cheval immunisant.

L'autre sœur, Chap... Juliette, âgée de un an, a reçu également le 27 octobre une injection préventive de 5 centimètres. Elle ne fit aucun accident sérique. On nous la ramène le 15 décembre,c'est-à-dire 51 jours après l'injection. L'examen clinique nous montre que cette enfant est atteinte d'angine pseudo-membraneuse probablement diphtériqne. Sur chaque amygdale, on trouve un exsudat en îlot qui n'avait pas franchement les caractères d'une fausse membrane. Il n'y a pas d'adénopathie cervicale. L'idée d'une diphtérie ne nous choque pas à première vue chez cette enfant ; mais, avant de lui faire une injection de sérum, nous examinons son sang. A notre grande surprise, il contenait en quantité appréciable du sérum de cheval ; nous fûmes également étonnés quand l'examen bactériologique de la culture nous décela l'existence de bacilles semblables au bacille de Loëffler dans l'exsudat. Ce bacille était court, il est vrai ; aussi d'emblée, l'idée nous vint que ce bacille n'était peut-être qu'un pseudo-diphtérique, n'avait peut-être aucune virulence. La culture sur sérum de bœuf donnait du bacille court pur. On l'ensemença en bouillon Martin. Au bout de quatre jours, le bacille avait poussé abondamment, il était pur, c'était du bacille court. Nous l'inoculâmes alors au cobaye à la dose de 4 centimètres cubes par 500 grammes de poids d'animal. L'inoculation est restée sans aucun résultat, le cobaye n'a jamais semblé en souffrir ; il a survécu indéfiniment. L'enfant n'avait donc qu'un pseudo-diphtérique dans la gorge, qu'un bacille non virulent. Nous nous expliquions la présence du sérum de cheval dans le sang lors de son angine exsudative.

Cette observation considérée au point de vue expérimental nous semble être la contre-épreuve de la première. Cette enfant dont le sang contenait encore du sérum de cheval ne permit pas dans son organisme le développement d'un bacille virulent : elle était encore immunisée. Sa sœur au contraire put prendre une diphtérie à bacilles de Löeffler longs caractéristiques : le sérum de cheval antidiphtérique qui lui avait été injecté préventivement était déjà éliminé.

En résumé : de cette étude clinique nous retenons trois faits : la date

de disparition du sérum antidiphtérique de cheval coïncide chez l'enfant avec la date de la perte de l'immunité.

Après une injection préventive, même récente, l'enfant peut prendre la diphtérie si le sérum antitoxique de cheval est éliminé. Tant qu'il persiste encore dans l'organisme, le sujet ne prend pas la diphtérie.

Si, par exception, une angine pseudo-membraneuse est constatée, il s'agit d'une infection atténuée d'une pseudo-diphtérie à bacilles non virulents.

Nous pouvons donc admettre que *la présence du sérum de cheval dans le sang d'un enfant traité par des injections de sérum antidiphtérique est un signe de la persistance de son immunité.*

Nous pensons qu'il est vraisemblable que la production d'accidents sériques importants doit faire disparaître plus rapidement l'immunité conférée par l'injection de sérum. Mais aucune observation ne nous a pas encore permis de vérifier cette hypothèse.

CHAPITRE II

Précipitine et substance immunisante.

Notre étude expérimentale et clinique comporte la conclusion suivante : L'immunité passive antidiphtérique est étroitement subordonnée à la présence du sérum de cheval, véhicule de l'antitoxine, ou mieux des substances immunisantes. La disparition du sérum de cheval coïncide à peu près avec le développement de la précipitine : néanmoins la précipitine peut coexister pendant un temps variable avec le sérum étranger.

La précipitine n'est donc pas le témoin exact de la disparition de l'immunité.

Cette disparition est-elle déterminée par une réaction qui éliminerait l'antitoxine en même temps que les albumines précipitables du sérum étranger, comme le pensent Hamburger et Dehne ; ou bien faut-il admettre avec Wassermann et Brücke la production d'un anti-ambocepteur, d'une anti-antitoxine ?

Pour essayer de répondre à cette question, nous nous sommes préoccupés d établir expérimentalement l'influence possible de la précipitine sur l'antitoxine (1) et nous avons repris en les modifiant les recherches des auteurs que nous venons de citer.

Comme eux, nous avons étudié *in vitro* l'effet de la réaction précipitante sur les propriétés immunisantes d'un sérum. Nous mettons en expérience du sérum antidiphtérique de cheval et du sérum de lapin anticheval. On obtient ainsi un précipité et un liquide surnageant. L'antitoxine a-t-elle été modifiée ou entraînée par le précipité, ou subsiste-t-elle dans le liquide surnageant?

(1) Les résultats expérimentaux qui suivent ont été donnés dans une note à la *Société de Biologie*, 10 novembre 1906 : « Précipitine et antitoxine. » B. Weill-Hallé et Henri Lemaire.

Pour Hamburger et Dehne, le précipité ainsi formé entraînerait toute l'antitoxine ; le liquide surnageant en serait complètement privé. Wassermann et Brücke ont obtenu des résultats opposés : le liquide surnageant conservait ses propriétés immunisantes.

Dans une première série d'expériences nous avons mis en présence 100 gouttes de sérum très précipitogène (1) et 10 gouttes de sérum antidiphtérique. Le précipité immédiat est centrifugé aussitôt pendant une heure environ, on décante le liquide surnageant ; le précipité est lavé avec dix centimètres cubes d'eau distillée pendant six heures, centrifugé et décanté Le précipité, soigneusement séparé de l'eau de lavage est repris et comme solubilisé par du sérum de cheval neuf.

Nous avons ainsi trois liquides que nous injectons à trois cobayes. Six heures plus tard nous injectons à ces cobayes et à un témoin dix doses mortelles de toxine diphtérique. Le témoin succombe en 20 heures ; le cobaye ayant reçu le liquide surnageant après précipitation meurt en moins de 40 heures.

Le précipité dissous dans du sérum de cheval a retardé la mort pendant huit jours. L'eau de lavage du précipité a seule conféré une immunité prolongée (20 jours).

Cette expérience nous montrait donc que le précipité formé entraînait, englobait les substances immunisantes. Elle nous permettait de plus de mettre en évidence ce phénomène capital : la possibilité de reprendre au précipité ces substances immunisantes qu'il a fixées.

Dans une seconde expérience faite dans les mêmes conditions mais avec un sérum peu précipitogène, les résultats ont été un peu différents. Le liquide surnageant a gardé une partie du pouvoir préventif et confère une immunité prolongée. Le précipité n'a donné qu'une survie de six jours, l'eau de lavage possédait aussi un pouvoir immunisant de longue durée. En résumé, la comparaison de ces expériences montre qu'après la précipitation le liquide surnageant perd la plus grande par-

(1) Nous appelons sérum très précipitogène, un antisérum qui donne au contact d'une quantité moindre de sérum correspondant un coagulum immédiat, dense et abondant, dans toute la masse du mélange. Le sérum peu précipitogène donne au contraire un précipité faible, zonal et tardif.

tie de son pouvoir immunisant si le précipité a été rapide, et il n'entraîne qu'une partie de la substance immunisante et le liquide surnageant conserve un pouvoir immunisant manifeste.

Nous voyons en effet que le point essentiel réside dans l'intensité de la précipitation. Wassermann et Brücke se préoccupaient par des précipitations successives d'épuiser la substance précipitogène sans tenir compte de la quantité ni de la rapidité de formation du précipité. Hamburger et Dehne avaient recours au contraire à un antisérum très précipitogène et obtenaient ainsi un précipité abondant et immédiat. Cette différence de technique nous paraît suffisante à expliquer les contradictions de leurs résultats.

Il paraît donc certain qu'il existe *in vitro*, après la précipitation, une union du précipité obtenu avec une partie plus ou moins considérable des substances immunisantes.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de préciser la nature et le degré de cette union. Notre première série d'expériences nous avait indiqué la possibilité de dissocier par lavage à l'eau distillée le groupement précipité-immunisines ; dans une dernière série d'expériences nous nous sommes efforcés d'élucider ce problème en variant les conditions du lavage.

Le précipité a été traité soit par l'eau distillée, soit par l'eau physiologique pendant un laps de temps variable. Les résultats obtenus ont été différents suivant le degré du lavage. Le précipité très lavé, soit pendant dix heures, injecté au cobaye lui confère une immunité de très courte durée, deux à trois jours. L'eau de lavage correspondante est très immunisante, même à faible dose. L'injection du tiers de la quantité totale confère une immunité indéfinie. Le précipité peu lavé, soit pendant une demi-heure, garde presque toute sa valeur ; l'eau de lavage correspondante est à peine immunisante. Les résultats sont identiques pour l'eau distillée ou l'eau physiologique.

L'ensemble de ces expériences nous permet d'établir les conclusions suivantes : Il y a parallélisme absolu entre la disparition du sérum de cheval dans le sang du sujet injecté et l'immunité passive. Il y a au contraire une indépendance relative entre la disparition de l'immunité

et l'apparition de la substance précipitogène. Toutefois la présence de précipitine précède de peu la disparition de l'immunité.

L'action exercée *in vitro* par un antisérum de cheval sur le sérum antidiphtérique produit un précipité qui entraîne avec lui une partie plus ou moins considérable de la substance immunisante. Rien ne permet de savoir si, dans l'organisme, la substance précipitogène joue un rôle analogue, qui aurait pour effet de supprimer l'immunité. La disparition de l'immunité peut être due soit à un processus qui éliminerait simultanément l'albumine étrangère et les immunisines, soit à la production d'un anticorps spécifique, d'une anti-antitoxine ou mieux d'une anti-immunisine.

La possibillté de séparer la substance immunisante du précipité permettra de contribuer à l'étude des conditions de disparition de l'immunité, de voir si la substance précipitogène joue un rôle dans la cessation de l'immunité passive, de répondre à cette question : l'injection d'une immunisine isolée, en suspension dans l'eau, pourrait-elle outre les avantages tirés de l'exclusion des substances toxiques du sérum, procurer une immunité passive de plus longue durée ?

CONCLUSIONS

Dans le sérum de l'homme ou du lapin qui ont reçu une injection de sérum de cheval (immunisé ou non), une propriété particulière apparaît d'une manière constante chez le lapin, d'une façon inconstante chez l'homme. Les albumines du sérum de l'homme ou du lapin précipitent en présence des albumines du sérum de cheval. Il s'est développé dans l'organisme de l'homme et du lapin une substance précipitogène, un anticorps précipitogène, ce qu'on appelle une précipitine. Leurs sérums sont devenus des antisérums, des sérums anticheval.

L'existence de cet anticorps de la précipitine ne peut être décelée à coup sûr que si l'on remplit la condition suivante : mettre dans le tube à expérience une quantité beaucoup plus grande d'antisérum que de sérum ; en effet, le précipité peut ne pas se former dans les conditions inverses, parce qu'il est soluble dans un excès de sérum.

Chez le lapin, l'injection de sérum antidiphtérique provoque non seulement l'apparition d'anticorps précipitogènes, mais aussi une série de phénomènes morbides. Ceux-ci, ainsi que l'apparition des précipitines ne varient pas quelle que soit la quantité de sérum inoculée ; mais le mode d'injection et la répétition des inoculations modifient l'intensité de tous ces phénomènes.

A la suite d'une première et unique injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique faite au lapin, le sérum de cheval circule dans son organisme pendant dix jours environ. Du septième au douzième jour après l'injection, la précipitine apparaît ; elle persiste pendant deux à trois

septénaires ; elle est abondante. L'injection intra-péritonéale produit des effets identiques.

L'injection intraveineuse n'entraîne la formation que d'une petite quantité de précipitine. La présence de cet anticorps est alors éphémère.

A la suite d'une unique injection de sérum, le lapin ne présente que des phénomènes morbides légers et transitoires (amaigrissement et lésions nécrotiques des pattes).

Toute réinjection de sérum accélère et renforce la réaction de l'animal à l'inoculation : il faut excepter toutefois les cas où la nouvelle injection est faite avant que le sérum de cheval précédemment inoculé n'ait disparu de l'organisme ; en effet, dans cette circonstance cette nouvelle injection ne modifie en rien les effets de la première ; tout se passe comme si la dose totale de sérum eut été inoculée en une seule fois.

Si la réinjection est faite plus tard, quand l'animal possède des précipitines dans son sérum, elle a pour résultat d'accroître rapidement la quantité des anticorps précipitogènes ; la durée de la persistance des précipitines est également augmentée. Cette réinjection faite dans le tissu cellulaire sous-cutané peut entraîner une cachexie grave et longue qui peut se terminer par la mort. Si la réinjection a été pratiquée par la voie intraveineuse, l'animal meurt souvent : il succombe, soit en quarante-huit heures, soit plus lentement, en quelques semaines à la suite d'une cachexie progressive.

La réinjection pratiquée après la disparition des anticorps précipitogènes provoque la formation très précoce de nouvelles précipitines. Elles surviennent au bout de deux à six jours, elles sont plus abondantes qu'après la première injection, elles persistent plus longtemps. Cette réinjection est rarement mortelle ; l'état de cachexie qu'elle entraîne, bien que marqué, est généralement passager.

Une troisième série d'injections pratiquée après la disparition des anticorps, qui sont dus à la seconde injection, n'accentue guère les phénomènes ni les lésions qu'ont produits cette dernière. Si cette troisième injection est faite avant la disparition des précipitines, elle a des effets analogues à ceux d'une deuxième inoculation faite dans les mêmes conditions.

Des réinoculations sériques fréquentes et nombreuses faites sous la

peau entretiennent et renforcent le pouvoir précipitogène du sérum de l'animal qu'elles tuent en quelques semaines.

Le lapin peut donc être anaphylactisé par et pour le sérum du cheval. L'hypersensibilité se manifeste dès que le sérum étranger est éliminé. Elle est susceptible de disparaître au bout de plusieurs mois. Elle est surtout marquée pendant que l'animal possède des anticorps contre ce sérum étranger. Cette anaphylaxie coïncide donc avec un état d'immunité.

Nous ajouterons que le sérum de cheval qui disparaît en général de l'organisme du lapin vers le dixième jour après la première injection est éliminé plus rapidement lors d'une réinjection, il disparaît du quatrième au sixième jour ; mais il ne faut pas croire qu'à mesure que l'on répète les réinjections l'élimination du sérum de cheval est de plus en plus rapide. Elle tend au contraire à se ralentir.

Chez l'homme, particulièrement chez l'enfant, l'injection sous-cutanée de sérum antidiphtérique peut faire apparaître des précipitines dans son sérum et être suivie d'accidents sériques. Ces deux ordres de phénomène sont inconstants.

Après la première injection, les accidents surviennent dans 14 0/0 des cas. Un enfant qui n'a pas eu d'accident sérique ne possède jamais de précipitines dans son sérum. Les accidents suivants : l'urticaire, l'érythème marginé aberrant et l'érythème morbilliforme que nous lui rattachons, les arthralgies et les myalgies s'accompagnent de production de précipitine quand ils sont intenses. Ce sont des accidents de nature vraiment sérique. Une variété que nous avons mentionnée sous le nom d'érythème polymorphe septique (mélange de macules, de papules, de plaques d'érythème diffus ou ponctué) et l'érythème scarlatiniforme ne sont pas pour nous de véritables accidents de la sérothérapie L'érythème scarlatiniforme, quand il n'est pas mélangé à de l'urticaire, ne s'accompagne pas de production de précipitine.

L'élimination du sérum de cheval de l'organisme de l'enfant est complète vers le trente-deuxième jour quand le sujet n'a pas eu d'accidents sériques. Si, à la suite de la sérothérapie, une manifestation cutanée ou

douloureuse s'est produite, l'élimination du sérum de cheval est plus rapide. Elle se fait vers le vingt et unième jour, quand l'accident sérique a été léger et ne s'est pas accompagné de précipitine, vers le dix-septième jour, quand il y a eu production de ces anticorps, auquel cas il y a toujours des accidents intenses.

La réinjection chez l'enfant provoque des accidents qui ont des caractères absolument particuliers. Nous ne donnons le nom de réinjection qu'à une nouvelle inoculation faite après l élimination complète du sérum de cheval antérieurement inoculé. Toute nouvelle injection pratiquée plus tôt ne modifie en rien les effets de la première.

Les accidents consécutifs aux réinjections de sérum n'ont que deux formes cliniques : l'œdème local et l'urticaire. Ils sont très fréquents et surviennent dans 86 0/0 des cas. Ils sont très précoces, le plus souvent presque immédiats, ils sont très intenses et en général de courte durée.

L'œdème local, qui se produit au lieu d'injection, peut avoir des degrés ; de même, l'urticaire peut être, soit localisée à l'abdomen autour de l'injection, soit généralisée.

L'œdème local intense ne survient que chez des sujets qui possèdent au moment de la réinjection ou ont possédé auparavant des précipitines dans leur sérum. Ces sujets ont eu par conséquent des accidents de première injection intenses. L'œdème local léger ou d'intensité moyenne, l'urticaire généralisée ou abdominale, surviennent à la réinjection chez des enfants qui ont perdu depuis un temps variable le sérum de cheval antérieurement injecté et qui n'ont pas fait de précipitine à la première inoculation.

Lors d'un accident sérique de réinjection, les précipitines apparaissent d'une façon précoce comme l'accident éruptif lui-même. Quand la réinjection est séparée de la première sérothérapie par un laps de temps considérable (un an et plus) les accidents sériques sont moins fréquents, peuvent perdre les caractères si particuliers des accidents de la réinjection.

Il existe donc chez l'homme une anaphylaxie pour le sérum de cheval ; mais cette anaphylaxie est très inconstante. Elle consiste en ce que les accidents de réinjection sont plus fréquents, plus précoces, plus intenses et en général plus courts. Cette anaphylaxie ne nous a jamais

paru être la cause d'altérations sérieuses de la santé du sujet réinjecté, même quand les inoculations sous-cutanées sont fréquemment renouvelées. L'homme est capable, après avoir présenté des signes d'une hypersensibilisation manifeste à la réinjection, de réagir moins violemment aux réinjections suivantes. L'anaphylaxie peut s'atténuer et même disparaître par la répétition des inoculations. L'homme finit par être presque insensible aux réinoculations de sérum.

Le parallélisme évident qui existe chez l'homme entre l'accident cutané et la formation de précipitine dans le sérum invite à rechercher un rapport de cause à effet entre l'apparition de ces anticorps et les érythèmes de la sérothérapie ; on est conduit à soulever l'hypothèse qu'il se passe dans les humeurs de l'organisme le même phénomène qu'*in vitro*. Des précipités se formant passagèrement dans les capillaires sanguins ou lymphatiques, dans les mailles du tissu conjonctif, pourraient produire les éruptions sériques en troublant la circulation cutanée. L'œdème local de réinjection s'expliquerait par une coagulation *in situ* produite par l'union du sérum de cheval et des humeurs du sujet injecté dans les mailles du tissu conjonctif de celui-ci.

Il existe un parallélisme absolu entre la disparition du sérum de cheval dans le sang d'un lapin injecté et celle de l'immunité passive. La présence du sérum de cheval dans le sang d'un enfant traité par des injections de sérum antidiphtérique est un signe de la persistance de son immunité.

Il y a au contraire une indépendance relative entre la disparition de l'immunité et l'apparition de la substance précipitogène. Mais la présence des précipitines annonce que la disparition de l'immunité est imminente.

Nous savons que c'est la substance précipitogène qui élimine le sérum étranger de l'organisme. Sa production aurait elle aussi pour effet de supprimer l'immunité ? ou bien l'immunité serait-elle détruite par la formation d'un anticorps spécifique, une anti-immunisine ?

La possibilité de séparer la substance immunisante du sérum permettra peut-être de répondre à cette question.

Il existe donc une relation étroite entre les divers effets d'une injection de sérum antidiphtérique :

a) entre l'apparition des accidents sériques, la production de précipitines et la disparition du sérum étranger ;

b) entre la disparition de l'immunité passive, l'élimination du sérum étranger et l'apparition des précipitines ;

c) entre l'apparition de l'accident sérique et la disparition de l'immunité.

Toutefois chez l'homme, le sérum de cheval et par conséquent l'immunité qu'il confère est susceptible de persister plusieurs jours après l'apparition d'un accident sérique même intense. Mais, après des accidents séro-toxiques, l'immunité dure moins longtemps que lorsque le sérum ne provoque aucun trouble. Elle disparaît d'autant plus vite que les accidents ont été plus intenses.

Le Président de la Thèse,
M. DEBOVE.

Vu .
Le Doyen,
M. DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE

LA RÉACTION DE PRÉCIPITATION. SA TECHNIQUE

Recherche de la présence des précipitines dans le sérum de l'homme et des animaux. 19

Moyen de déceler le sérum de cheval dans le sérum de l'homme et du lapin. 28

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DES RELATIONS QUI EXISTENT ENTRE LES ACCIDENTS SÉRIQUES, LA PRÉSENCE DU SÉRUM DE CHEVAL ET CELLE DES PRÉCIPITINES DANS LE SANG DU SUJET INJECTÉ

I. — Etude expérimentale.

CHAPITRE I. — **Etude des effets sur le lapin d'une seule injection de sérum de cheval.** 33

Premier groupe. — Date de l'apparition des précipitines chez le lapin. 33

Deuxième groupe. — Date de la disparition du sérum de cheval dans le sang de lapin 37

Troisième groupe. — Date de la disparition des précipitines chez le lapin. 41

CHAPITRE II. — **Etude des effets de la réinjection de sérum de cheval chez le lapin** 46

Premier groupe. — Lapins ayant subi une seconde injection de sérum avant l'apparition des précipitines dans leur sang . . . 48

Deuxième groupe. — Lapins qui subissent une réinjection de sérum de cheval pendant que leur propre sérum a un pouvoir précipitogène 50

Troisième groupe. — Lapins ayant subi une réinjection après que leur sérum a perdu son pouvoir précipitogène 53
Quatrième groupe. — Lapins ayant subi une troisième série d'injections de sérum 57
Cinquième groupe. — Lapins ayant subi des injections nombreuses et fréquentes 61

CHAPITRE III. — **Parallèle entre les effets de l'injection et ceux de la réinjection de sérum de cheval chez le lapin. L'anaphylaxie sérique.** 68

II. — **Etude clinique.**

CHAPITRE I. — **Etude des effets sur l'homme et en particulier sur l'enfant d'une première injection de sérum antidiphtérique.** 78

CHAPITRE II. — **La réinjection sérique chez l'homme, en particulier chez l'enfant.** 97

CHAPITRE III. — **Parallèle entre les accidents de l'injection et ceux de la réinjection sérique chez l'enfant. La séro-anaphylaxie chez l'homme** 120

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — **Les conditions de persistance de l'immunité passive antidiphtérique.** 131
§ 1. — Etude expérimentale 135
Premier groupe.— Lapins ayant reçu une seule injection de sérum antidiphtérique et sur lesquels on pratiqua une injection de toxine après la disparition du sérum de cheval. 136
Deuxième groupe. — Lapins qui ont subi deux séries d'injections de sérum antidiphtérique ; à la suite de la deuxième série, le sérum de cheval une fois éliminé, ils reçoivent une inoculation de toxine diphtérique 138
Troisième groupe. — Lapins qui possèdent encore du sérum de cheval en quantité notable dans leur sang, au moment de l'injection de toxine. Parmi ces lapins, la plupart n'ont reçu qu'une seule injection de sérum 141
§ 2. — Etude clinique 144

CHAPITRE II. — **Précipitine et substance immunisante.** 148
Conclusion 153

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).